



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΤΟΜΕΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ, ΤΜΗΜΑ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΧΡΥΣΗ ΧΑΤΖΟΓΛΟΥ
ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ, ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΩΡΑΚΑ-
ΚΑΡΔΙΑΣ-ΑΓΓΕΙΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΣΙΛΙΜΙΓΚΑΣ

Διδακτορική διατριβή

**«Η ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΡΑΝΟΛΑΖΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΤΑΧΥΤΗΤΑ
ΑΝΑΤΑΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ
ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΜΕ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ»**

Βασίλειος Ν. Σιμόπουλος

Επιμελητής Χειρουργικής Κλινικής Θώρακα-Καρδιάς-Αγγείων

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την
απόκτηση του Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2017

©2017 Βασίλειος Ν. Σιμόπουλος

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

**ΕΓΚΡΙΘΗΚΕ ΑΠΟ ΤΑ ΜΕΛΗ ΤΗΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ
ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ (5^η/29-11-2017 ΓΣ)**

1^{ος} Εξεταστής
(επιβλέπων)

ΙΣΑΑΚ ΑΗΔΟΝΙΔΗΣ
Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής
Φυσιολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΣΙΛΙΜΙΓΚΑΣ
Καθηγητής Χειρουργικής Θώρακα-
Καρδιάς-Αγγείων
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΚΟΥΛΑΡΙΓΚΗΣ
Καθηγητής Καρδιολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

4^{ος} Εξεταστής

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ
Καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

5^{ος} Εξεταστής

ΑΠΟΣΤΟΛΙΑ ΧΑΤΖΗΕΥΘΥΜΙΟΥ
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

6^{ος} Εξεταστής

ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΓΙΑΜΟΥΖΗΣ
Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΑΓΑΡΑΚΗΣ
Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής
Θώρακα- Καρδιάς-Αγγείων
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η κολπική μαρμαρυγή αποτελεί μια από τις πιο συχνές υπερκοιλιακές ταχυαρρυθμίες σε ασθενείς με δομικές ή μη δομικές διαταραχές του μυοκαρδίου. Άτομα με αρτηριακή υπέρταση, ισχαιμική καρδιοπάθεια, βαλβιδική νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν σε μεγαλύτερα ποσοστά επεισόδια κολπικής μαρμαρυγής, συγκριτικά με άτομα χωρίς κάποια από τις προαναφερθείσες νοσηρότητες.

Η Αμιωδαρόνη αποτελεί μέχρι σήμερα πρώτη επιλογής αντιαρρυθμικό φάρμακο για την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής. Δυστυχώς όμως, η οξεία ενδοφλέβια χορήγηση Αμιωδαρόνης εμφανίζει συχνά μεγάλη καθυστέρηση στον χρόνο ανάταξης της αρρυθμίας και σχετικά μεγάλα ποσοστά οριστικής αποτυχίας ανάταξης. Για το λόγο αυτό επιλέξαμε να συγχρηγήσουμε την Αμιωδαρόνη με Ρανολαζίνη, έναν ισχυρότερο κολπο-εκλεκτικό αναστολέα του ρεύματος Na^+ , για να μελετήσουμε το χρόνο και τα ποσοστά ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής εντός 24 ωρών από την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης. Η Αμιωδαρόνη προκαλεί αποκλεισμό του επαναπολωτικού ρεύματος K^+ και αυξάνει τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και την ανερέθιστο περίοδο σε χρόνια χορήγηση. Επίσης, δρα ως ήπιος ανταγωνιστής των ρευμάτων Ca^{++} και Na^+ , ενώ έχει και β-ανασταλτικές ιδιότητες. Στην οξεία ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η δράση της Αμιωδαρόνης περιορίζεται στη μείωση της κοιλιακής συχνότητας, ένεκα της μείωσης της αγωγιμότητας στον κολποκοιλιακό κόμβο (ως ανταγωνιστής των ιόντων Ca^{++}). Αναστέλλει επίσης, το όψιμο ρεύμα Na^+ και κολπο-εκλεκτικά το πρόιμο (ταχύ) ρεύμα Na^+ . Η αντιαρρυθμική της δράση αναπτύσσεται στη χρόνια χορήγηση του φαρμάκου μέσω της αναστολής του ρεύματος K^+ .

Η Ρανολαζίνη είναι ένας νέος αναστολέας του όψιμου ρεύματος Na^+ και έχει ένδειξη ως αντιστηθαγγικός, αντι-ισχαιμικός παράγοντας σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη. Ο μηχανισμός της αντιστηθαγγικής δράσης στηρίζεται κυρίως στην αναστολή του όψιμου ρεύματος Na^+ , το οποίο είναι αυξημένο στη ισχαιμία, και την απορρέουσα από αυτό μείωση του ενδοκυττάρου Ca^{++} μέσω της

ενεργοποίησης της ανάστροφης μορφής του ανταλλάκτη $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$. Η ανταρρυθμική της δράση έχει τελευταία ενισχυθεί από πολλές πειραματικές και κλινικές μελέτες και φαίνεται να οφείλεται κυρίως σε ένα σημαντικό κολπο-εκλεκτικό αποκλεισμό των διαύλων Na^+ , μειώνοντας έτσι την αγωγιμότητα στο κολπικό μυοκάρδιο και αυξάνοντας την ανερέθιστο περίοδο. Οι ηλεκτροφυσιολογικές αυτές ιδιότητες της Ρανολαζίνης, πέραν της αντιστηθαγκικής της δράσης, μας οδήγησε στο να τη συγχορηγήσουμε με την Αμιωδαρόνη στην ανάταξη της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής, όπου η Αμιωδαρόνη από μόνη της εμφανίζει συχνά μεγάλη καθυστέρηση στο χρόνο ανάταξης της αρρυθμίας και σχετικά μεγάλα ποσοστά οριστικής αποτυχίας ανάταξης. Η παρούσα μελέτη, στόχο έχει να συγκρίνει την επίδραση της ενδοφλέβιας Αμιωδαρόνης, ως μονοθεραπεία με το συνδυασμό Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης, στην ταχύτητα ανάταξης της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας και φυσιολογικές διαστάσεις αριστερού κόλπου.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνέδραμαν στην εκτέλεση και ολοκλήρωση της παρούσας κλινικής μελέτης.

Κυρίως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διδακτορικής αυτής διατριβής Αν. Καθηγητή Ιατρικής Φυσιολογίας κ. Ισαάκ Αηδονίδη, για τη συνεχή συμπαράστασή του σε όλες τις φάσεις της μελέτης, αλλά και τις κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά τη συγκρότηση και συγγραφή των δεδομένων της μελέτης.

Ευχαριστώ επίσης, τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή Χειρουργικής Θώρακα-Καρδιάς-Αγγείων κ. Νικόλαο Τσιλιμίγκα και τον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη, για την πρόθυμη συμβολή τους με υποδείξεις και διορθώσεις κατά την εκπόνηση της διδακτορικής αυτής διατριβής.

Δεν μπορώ να παραλείψω να εκφράσω τις ευχαριστίες μου προς τα υπόλοιπα μέλη της εκπταμελούς εξεταστικής Επιτροπής, τους κα. Χατζηευθυμίου Αποστολία, Αν. Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας για την σημαντική συμβολή της στην στατιστική επεξεργασία των κλινικών ευρημάτων, κ. Ιωάννη Στεφανίδη, Καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας, κ. Γρηγόριο Γιαμούζη, Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας, και κ.

Γεώργιο Ταγαράκη, Επίκουρο Καθηγητή Χειρουργικής Θώρακα-Καρδιάς-Αγγείων, που θα κρίνουν τη διατριβή αυτή.

Το έργο της διατριβής αυτής συντελέστηκε επίσης με τη βοήθεια των ιατρών της πανεπιστημιακής χειρουργικής κλινικής Καρδιάς- Θώρακα-Αγγείων, του νοσηλευτικού προσωπικού της ίδιας κλινικής, καθώς και της Μονάδας Ανάνηψης Καρδιοχειρουργικού Ασθενούς, τους οποίους ευχαριστώ θερμά για την συμμετοχή τους στην ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ Ν. ΣΙΜΟΠΟΥΛΟΣ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ



ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Όνοματεπώνυμο	ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΣΙΜΟΠΟΥΛΟΣ
Διεύθυνση	ΛΑΡΙΣΑ, ΤΑΓΜΑΤΑΡΧΟΥ ΒΕΛΙΣΣΑΡΙΟΥ 41, 41222
Τηλέφωνο	6938100335, 2410259915
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο	vnsimop@gmail.com
Υπηκοότητα	Ελληνική
Ημερομηνία γέννησης	13 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 1976
Τόπος Καταγωγής	ΛΑΡΙΣΑ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

- Ημερομηνίες
• Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε την εκπαίδευση ή κατάρτιση
 - Τίτλος
- Μάρτιος 2012- Σήμερα
Ιατρική σχολή Θεσσαλίας.
- Διδακτορική διατριβή
«Η συγχορήγηση της Ρανολαζίνης στην ταχύτητα ανάταξης της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής με Αμιωδαρόνη σε ασθενείς μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη»

- Ημερομηνίες Ιανουάριος 2012- Φεβρουάριος 2013
- Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε Ιατρική σχολή Αθηνών σε σύμπραξη με το πανεπιστήμιο του Μιλάνο Bicocca .
- την εκπαίδευση ή κατάρτιση
- Τίτλος Μεταπτυχιακές σπουδές
“Ενδαγγειακές τεχνικές”
(*M.Sc. in Endovascular techniques*)

- Ημερομηνίες Σεπτέμβριος 1995- Οκτώβριος 2001
- Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε Πανεπιστήμιο “**OVIDIUS**” Κωνσταντζα, Ρουμανία
- την εκπαίδευση ή κατάρτιση
- Βαθμός Ιατρική σχολή
8,65
- Διπλωματική εργασία “Σύγχρονες τεχνικές στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέως εντέρου ” (Βαθμός: 9,00)

- Ημερομηνίες Σεπτέμβριος 1991- Ιούνιος 1994
- Επωνυμία και είδος του οργανισμού που παρείχε 1^ο Ενιαίο Λύκειο Λάρισα.
- την εκπαίδευση ή κατάρτιση
- Τίτλος Απολυτήριο Λυκείου
- Βαθμός 18,8/10

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Ημερομηνίες 18-08-2017 έως Σήμερα
- Επωνυμία οργανισμού ή ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ
- επιχείρησης
- Τομείς ενασχόλησης Επικουρικός Ιατρός Χειρουργικής Θώρακα

- Ημερομηνίες 14-11-2011 έως 10-12-2015
- Επωνυμία οργανισμού ή ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ
- επιχείρησης
- Τομείς ενασχόλησης Ειδικευόμενος Χειρουργικής Θώρακα

- Ημερομηνίες 26-3-2009 έως 25-9-2011
• Επωνυμία οργανισμού ή επιχείρησης **ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΡΙΣΑΣ**
• Τομείς ενασχόλησης Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής
- Ημερομηνίες 20-5-2008 έως 28-2-2009
• Επωνυμία οργανισμού ή επιχείρησης **Π.Ι Καρυάς του Κ.Υ Ελασσόνας**
• Τομείς ενασχόλησης Αγροτικός Ιατρός
- Ημερομηνίες 13-8-2002 έως 12-2-2004
• Επωνυμία οργανισμού ή επιχείρησης **ΚΛΙΝΙΚΗ “ΑΓΙΑ ΦΩΤΕΙΝΗ”, Λάρισα**
• Τομείς ενασχόλησης Ιατρός άνευ ειδικότητας
- Ημερομηνίες 02-09-2004 έως 02-06-2005
• Επωνυμία οργανισμού ή επιχείρησης **ΕΘΝΙΚΗ ΦΡΟΥΡΑ & 33 ΤΥΠ , Στρατός Ξηράς**
• Τομείς ενασχόλησης Ιατρός άνευ ειδικότητας

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

[Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass \(SIRS\): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.](#)

Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, Paparella D, Sessler DI, Karthikeyan G, Villar JC, Zuo Y, Avezum Á, Quantz M, Tagarakis GI, Shah PJ, Abbasi SH, Zheng H, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S;
SIRS Investigators: Simopoulos V

Lancet. 2015 Sep 26;386(10000):1243-53. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00273-1.
PMID:26460660

[Steroids In caRdiac Surgery \(SIRS\) trial: acute kidney injury substudy protocol of an international randomised controlled trial.](#)

Garg AX, Vincent J, Cuerden M, Parikh C, Devereaux PJ, Teoh K, Yusuf S, Hildebrand A, Lamy A, Zuo Y, Sessler DI, Shah P, Abbasi SH, Quantz M, Yared JP, Noiseux N, Tagarakis G, Rochon A, Pogue J, Walsh M, Chan MT, Lamontagne F, Salehiomran A, Whitlock R; SIRS Investigators: Simopoulos V

BMJ Open. 2014 Mar 5;4(3):e004842. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004842.

PMID:24598306

[Effectiveness of aldosterone antagonists for preventing atrial fibrillation after cardiac surgery in patients with systolic heart failure: a retrospective study.](#)

Simopoulos V, Tagarakis G, Hatziefthimiou A, Skoularigis I, Triposkiadis F, Trantou V, Tsilimingas N, Aidonidis I.

Clin Res Cardiol. 2015 Jan;104(1):31-7. doi: 10.1007/s00392-014-0754-7. Epub 2014 Aug 19.

PMID:25134923

[eComment. Prediction score for cerebrovascular events after coronary artery bypass grafting.](#)

Simopoulos VN.

Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013 Aug;17(2):358. doi: 10.1093/icvts/ivt246. No abstract available.

PMID:23868965

[Ranolazine enhances the antiarrhythmic activity of amiodarone by accelerating conversion of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery.](#)

Simopoulos V, Tagarakis GI, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Lenos A, Chryssagis K, Skoularigis I, Molyvdas PA, Tsilimingas NB, Aidonidis I.

Angiology. 2014 Apr;65(4):294-7. doi: 10.1177/0003319713477911. Epub 2013 Feb 20.

PMID:23427280

[Effect of ranolazine in preventing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary revascularization surgery.](#)

Tagarakis GI, Aidonidis I, Daskalopoulou SS, **Simopoulos V**, Liouras V, Daskalopoulos ME, Parisi C, Papageorgiou K, Skoularigis I, Triposkiadis F, Molyvdas PA, Tsilimingas NB.

Curr Vasc Pharmacol. 2013 Nov;11(6):988-91.

PMID:23140547

[Ranolazine-induced postrepolarization refractoriness suppresses induction of atrial flutter and fibrillation in anesthetized rabbits.](#)

Aidonidis I, Doulas K, Hatziefthimiou A, Tagarakis G, **Simopoulos V**, Rizos I, Tsilimingas N, Molyvdas PA.

J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2013 Jan;18(1):94-101. doi:
10.1177/1074248412453874.
Epub 2012 Aug 7.
PMID:22872232

[Why are thoracic operations postponed?](#)

Tagarakis GI, Voucharas C, **Simopoulos V**, Karangelis D, Daskalopoulos ME,
Paris C, Tsantilas A, Sataitidis I, Lampoura S, Vretzakis G, Tsilimingas NB.

J Cardiothorac Surg. 2012 Apr 11;7:31. doi: 10.1186/1749-8090-7-31.
PMID:22494485

[A Gastrointestinal Stromal Tumor Presenting as an Emergency: a Case Report.](#)

Bouliaris K, Michopoulou A, Spanos K, **Simopoulos V**, Bolanis I, Germanos S.

J Gastrointest Cancer. 2012 Sep;43 Suppl 1:S178-80. doi: 10.1007/s12029-011-
9358-x
PMID:22200966

ΣΥΝΕΛΠΙΑ

[Postoperative atrial fibrillation in patients with reduced ejection fraction heart failure undergoing cardiac surgery: ranolazine shortens time to conversion when added to amiodarone](#)

V. Simopoulos¹, P. Gionga¹, D. Raptis¹, A. Hatziefthimiou², I. Skoularigis³, N. Tsanaxidis³, N. Tsilimingas¹, I. Aidonidis²,

¹Univ. of Thessaly, Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Univ. Hospital of Larissa - Larissa - Greece,²Univ. of Thessaly, Dept. of Physiology, School of Medicine - Larissa - Greece, ³University General Hospital of Larissa, Cardiology - Larissa - Greece

European Heart Journal (2017)

[Ranolazine enhances the antiarrhythmic activity of amiodarone by accelerating conversion of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery](#)

I. Aidonidis¹, **V. Simopoulos**², G. Tagarakis², I. Skoularigis³, D. Leftheriotis⁴, I. Rizos⁴, P.A. Molyvdas¹, N. Tsilimingas²

¹Univ. of Thessaly, Dept. of Physiology, School of Medicine - Larissa - Greece, ²Univ. of Thessaly, Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Univ. Hospital of Larissa - Larissa - Greece, ³Univ. Hospital of Larissa, Department of Cardiology - Larissa - Greece, ⁴Univ. of Athens Medical School, Attikon

Hospital, 2nd Dept. of Cardiology - Athens - Greece,

European Heart Journal (2013)

[Efficacy and tolerance of combined amiodarone/ranolazine therapy on conversion of postoperative atrial fibrillation in CABG patients with chronic heart failure](#)

V. Simopoulos¹, P. Gionga¹, A. Chevas¹, G. Kalafati¹, N. Desimonas¹, V. Tasoudis³, A. Hatziefthimiou², N. Tsilimingas¹, I. Aidonidis²

¹ Univ. of Thessaly, Dept. of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Univ. Hospital of Larissa ²Univ. of Thessaly, Dept. of Physiology, School of Medicine ³Univ. Hospital of Larissa, Dept. of Anesthesiology

(38ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ)

[Remote ischemic preconditioning on the incidence of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump CABG surgery: A prospective single-center study](#)

E. Papadopoulos, **V. Simopoulos**, A. Hatziefthimiou, S. Stravela, V. Tasiopoulou, D. Magouliotis, Z. Kotsialou, P. Liakos, C. Befani, N. Tsilimingas, I. Aidonidis

Univ. Hospital of Larissa, Dept. of Cardiovascular & Thoracic Surgery, Dept. of Physiology & Biochemistry, School of Medicine, Univ. of Thessaly

(36ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ)

[Ranolazine accelerates termination of recent onset atrial fibrillation when added to amiodarone: A single-center clinical study](#)

N. Tsanaxidis, I. Aidonidis, A. Hatziefthimiou, **V. Simopoulos**, G. Giamouzis, F. Triposkiadis, J. Skoularigis

Λάρισα Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική

(36ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ)

[Anemone toxin II, an enhancer of late sodium current, reverses triangulation of ventricular action potentials induced by the combination of the L-type Ca⁺⁺ channel blocker nicardipine and ibutilide in rabbits](#)

Aidonidis I¹, **Simopoulos V**², Hatziefthimiou A¹, Stravela S², Fragiou A², Tagarakis G², Tsilimingas N², Molyvdas PA¹

Departments of Physiology¹ & Thoracic and Cardiovascular Surgery² of the University Hospital of Larisa, Medical School University of Thessaly

(34ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ)

Angiology

Most Cited Article 2016

Awarded to:

Simopoulos, Vassilios; Tagarakis, Georgios I.;
Daskalopoulou, Stella S.; Daskalopoulos, Marios E.;
Lenos, Aristidis; Chryssagis, Konstantinos; Skoular-
ingis, Ioannis; Molyvdas, Paschalis-Adam; Tsilim-
ingas, Nikolaos B.; Aidonidis, Isaac

For the paper entitled:

**“Ranolazine Enhances the Antiarrhythmic Activity of
Amiodarone by Accelerating Conversion of New-
Onset Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery”**

Published in:

Angiology, Volume 65, Issue 4 (2014), Pages 294-297

Dr. Dimitri P. Mikhailidis, Editor



**«Η ΣΥΓΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΡΑΝΟΛΑΖΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΤΑΧΥΤΗΤΑ
ΑΝΑΤΑΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΚΟΛΠΙΚΗΣ
ΜΑΡΜΑΡΥΓΗΣ ΜΕ ΑΜΙΩΔΑΡΟΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗ»**

Βασίλειος Ν. Σιμόπουλος
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2017

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Αηδονίδης Ισαάκ (επιβλέπων)**, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2. **Τσιλιμίγκας Νικόλαος**, Καθηγητής Χειρουργικής Θώρακα-Καρδιάς-Αγγείων, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. **Σκουλαρίγκης Ιωάννης**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νέο-εμφανισθείσα μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή συναντάται σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (25-50%) που υποβάλλεται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Μπορεί να είναι μικρής διάρκειας ή εμμένουσα και συνδέεται με αύξηση της θνητότητας και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Μέχρι σήμερα έχουν δοκιμαστεί πολλές φαρμακευτικές παρεμβάσεις για την πρόληψή της ή την ανάταξή της. Αντιαρρυθμικά φάρμακα όπως η Αμιωδαρόνη, αλλά επίσης β-αναστολείς, στατίνες, ανταγωνιστές της αλδοστερόνης ή αγγειοτενσίνης II, και αντιοξειδωτικά

έχουν δοκιμαστεί με σχετικά περιορισμένη αποτελεσματικότητα και κλινική εφαρμογή.

Η Αμιωδαρόνη αποτελεί μέχρι σήμερα πρώτης επιλογής αντιαρρυθμικό φάρμακο για την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής. Δυστυχώς όμως, η οξεία ενδοφλέβια χορήγηση Αμιωδαρόνης εμφανίζει συχνά μεγάλη καθυστέρηση στον χρόνο ανάταξης της αρρυθμίας. Για το λόγο αυτό επιλέξαμε να συγχορηγήσουμε την Αμιωδαρόνη με Ρανολαζίνη, ένα νέο αντιστηθαγικό παράγοντα με ισχυρότερη κολπο-εκλεκτική ανασταλτική δράση του ρεύματος Na^+ , για να μελετήσουμε το χρόνο και τα ποσοστά ανάταξης της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής εντός 36 ωρών από την έναρξη της ενδοφλέβιας έγχυσης.

Στα πλαίσια μιας μονοκεντρικής, προοπτικής, τυχαιοποιημένης, μονής-τυφλής μελέτης εντάχθηκαν συνολικά 301 ασθενείς με νεο-εμφανισθείσα μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή μετά από bypass των στεφανιαίων αρτηριών. Οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα που πήραν για την ανάταξη της αρρυθμίας, με αναλογία κατανομής 1:1 ως προς τα φάρμακα των δύο σχημάτων. Η τυχαιοποίηση έγινε ως προς την Αμιωδαρόνη (150 ασθενείς) και ως προς τον συνδυασμό Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης (151 ασθενείς). Πρωταρχικοί στόχοι της μελέτης ήταν τα ποσοστά ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής εντός 24 ωρών από την έναρξη της θεραπείας, αλλά κυρίως ο χρόνος ανάταξης στις δύο ομάδες. Στην ομάδα της Αμιωδαρόνης το ποσοστό ανάταξης ήταν μόλις 15% περίπου μεταξύ 20-24 ωρών, ενώ στην ομάδα του συνδυασμού ήταν 100% 10-13 περίπου ώρες από την έναρξη της χορήγησης. Συγκεκριμένα, η επίτευξη φλεβοκομβικού ρυθμού με Αμιωδαρόνη έγινε σε 26.85 ± 2.85 ώρες, ενώ με Αμιωδαρόνη συν Ρανολαζίνη 12.23 ± 1.103 ώρες ($P < 0.0001$). Σημαντική αύξηση της διάρκειας του κύματος P στο καρδιογράφημα μετά την ανάταξη στους ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν μόνο Αμιωδαρόνη, συνηγορεί για τη μείωση της κολπικής αγωγιμότητας ως πιθανού μηχανισμού ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής.

Συμπερασματικά, η συγχορήγηση Αμιωδαρόνης και Ρανολαζίνης ήταν ανώτερη της μονοθεραπείας με Αμιωδαρόνη, όσον αφορά τα ποσοστά και το χρόνο ανάταξης της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής μετά από αορτο-στεφανιαία παράκαμψη σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	16
Πρόλογος – Ευχαριστίες	4
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
Βασική ηλεκτροφυσιολογία του κοιλιακού μυοκαρδίου	18
Χαρακτηριστικά των κοιλιακών κυττάρων	18
Διάλυτοι ιόντων στα κοιλιακά κύτταρα	18
Φάσεις λειτουργίας των διαύλων Na^+	20
Το όψιμο ρεύμα Na^+ (INaL)	22
Μηχανισμοί κοιλιακής μαρμαρυγής	23
Ορισμός της κοιλιακής μαρμαρυγής με βάση τη διάρκεια της και τη δυνατότητα ανάταξης	25
Μετεγχειρητική κοιλιακή μαρμαρυγή	26
Φαρμακευτικές παρεμβάσεις	26
Αντιαρρυθμικά φάρμακα - Η θέση της Αμιωδαρόνης και Ρανολαζίνης	27
Κλινική φαρμακολογία της Ρανολαζίνης	30
Παθογενετικοί παράγοντες στην μετεγχειρητική κοιλιακή μαρμαρυγή	31
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	33
Σκοπός	34
Υλικό και μέθοδος	34
Ορισμοί και σημασία των ΗΚΓ παραμέτρων της μελέτης	36
Στατιστική ανάλυση	37
Αποτελέσματα	38
Συζήτηση	46
Συμπεράσματα	52
Σύνοψη διατριβής	53
Summary	55
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	57

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΒΑΣΙΚΗ ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΟΛΠΙΚΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Χαρακτηριστικά των κολπικών κυττάρων

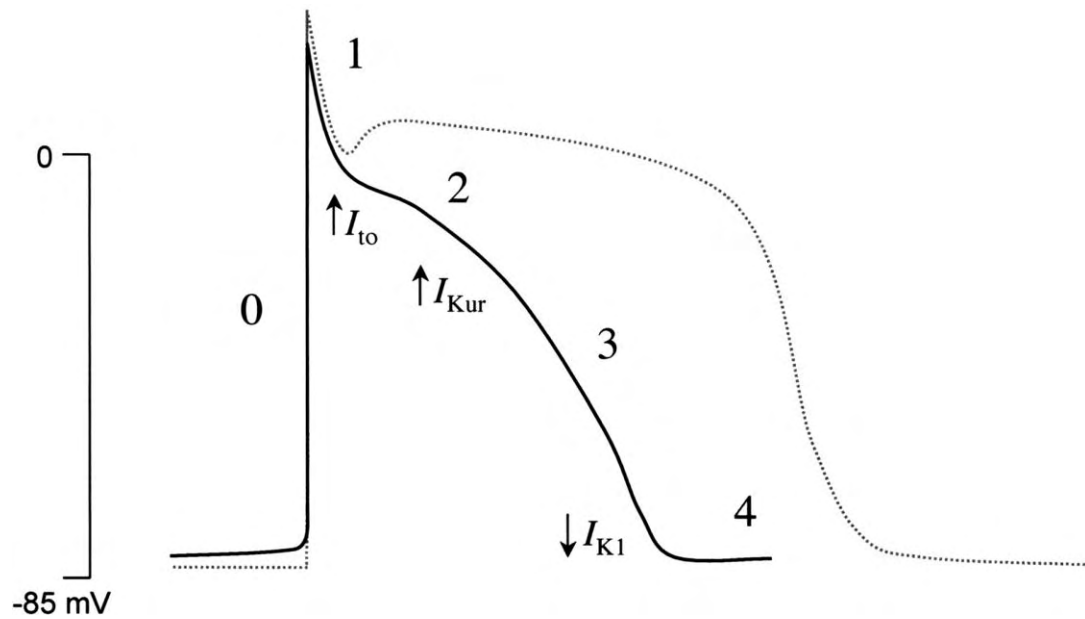
Τα κολπικά κύτταρα έχουν διάμετρο περίπου 10-15 μm , που είναι μεγαλύτερη εκείνης των κυττάρων του φλεβόκομβου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα κολπικά κύτταρα δεν έχουν αυτοματισμό, ενώ το δυναμικό ηρεμίας τους είναι ηλεκτροαρνητικότερο των φλεβοκομβικών αυτοματικών κυττάρων, περίπου -80 mV. Η ταχύτητα εκπόλωσης φθάνει τα 100-200 V/s, ενώ το δυναμικό ακίδας (overshoot) μπορεί να φτάσει τα +30 mV. Η ταχύτητα αγωγιμότητας στον κολπικό ιστό ανέρχεται περίπου σε 0.3-0.4 m/s¹.

Μετά τη φάση της εκπόλωσης (Φάση 0), τα κύτταρα επιστρέφουν στο δυναμικό ηρεμίας (Φάση 3, επαναπόλωση). Συνήθως, στα κολπικά κύτταρα το οροπέδιο είναι μικρής διάρκειας και είναι δύσκολο να διαχωριστεί από τη φάση της ταχείας επαναπόλωσης. Υπάρχουν όμως περιοχές, όπως η crista terminalis, όπου τα κολπικά δυναμικά εμφανίζουν οροπέδιο όπως τα κοιλιακά κύτταρα (φάση 2). Σημαντική διαφορά από τα κοιλιακά κύτταρα είναι ότι τα κολπικά κύτταρα εμφανίζουν συνήθως μεγάλη μείωση της ταχύτητας επαναπόλωσης στο τελικό της στάδιο, γεγονός που βραχύνει την ηλεκτρική διαστολική περίοδο μεταξύ δύο κολπικών εκπολώσεων.

Η διάρκεια επαναπόλωσης των κολπικών κυττάρων ανέρχεται σε 100-200 ms και εμφανίζει φυσιολογική διασπορά, τόσο στον ίδιο κόλπο όσο και μεταξύ αριστερού και δεξιού κόλπου. Ο αριστερός κόλπος έχει βραχύτερα δυναμικά ενέργειας και μικρότερη ανερέθιστο περίοδο από τον δεξιό κόλπο. Σε αυτό συμβάλλει τόσο η διαφορετική νεύρωση όσο και η ανομοιογενής πυκνότητα των ιοντικών διαύλων μεταξύ των δύο κοιλοτήτων¹.

Διάυλοι ιόντων στα κολπικά κύτταρα

Οι 4 φάσεις του δυναμικού ενέργειας διέπονται από την ενεργοποίηση και απενεργοποίηση συγκεκριμένων ιοντικών διαύλων της κυτταρικής μεμβράνης (Εικ. 1).



Εικ. 1

Δυναμικά ενέργειας από το κοιλιακό και κοιλιακό μυοκάρδιο (διακεκομμένη γραμμή). Από τα 3 επαναπολωτικά ρεύματα το I_{K1} είναι μειωμένο στο κοιλιακό συγκριτικά με το κοιλιακό μυοκάρδιο, το I_{to} είναι αυξημένο στους κόλπους, ενώ το I_{Kur} υπάρχει αποκλειστικά στο κοιλιακό μυοκάρδιο.

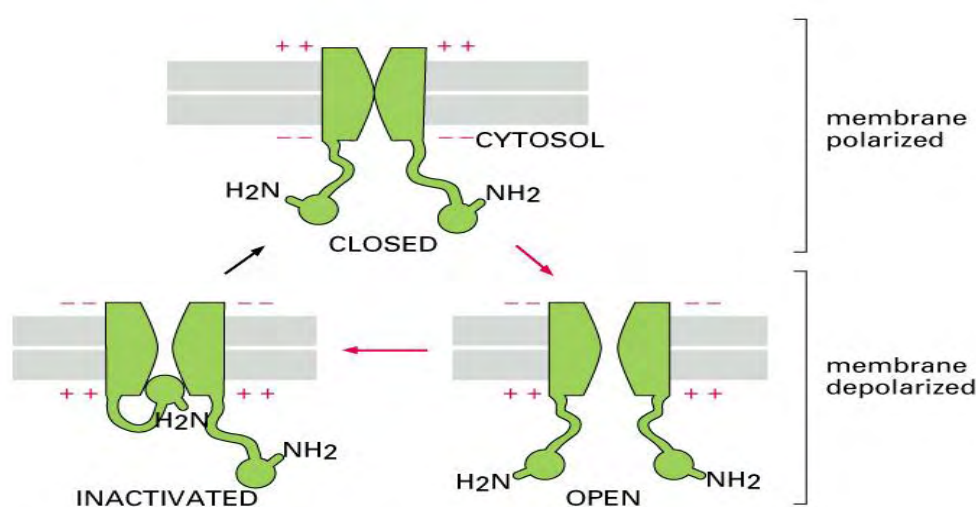
Η φάση 0 προκαλείται από την ταχεία διάνοιξη των τασεο-εξαρτώμενων διαύλων Na^+ και εκφράζει την ταχύτητα αγωγιμότητας. Η φάση 1 (ταχεία επαναπόλωση) οφείλεται κυρίως στο παροδικό ρεύμα εξόδου K^+ (I_{to} , transient outward current). Το ρεύμα αυτό συμβάλλει επίσης και στη βραχεία σχετικά διάρκεια του κοιλιακού δυναμικού ενέργειας, συγκριτικά με εκείνο των κοιλιακών μυοκυττάρων. Παρόμοιας σπουδαιότητας με το I_{to} είναι και το υπερταχύ ρεύμα K^+ (I_{Kur} , ultrarapid), το οποίο βρίσκεται μόνο στο κοιλιακό μυοκάρδιο και ευθύνεται για την επαναπολωτική περίοδο των κόλπων. Ο I_{Kur} είναι ως εκ τούτου κολπο-εκλεκτικός διάυλος και αποτελεί τελευταία στόχο κολπο-εκλεκτικών σκευασμάτων κατά των υπερκοιλιακών αρρυθμιών, τα οποία δεν επηρεάζουν τις ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους των κοιλιών²⁻⁴.

Τα όψιμα ανορθωτικά ρεύματα K^+ (I_{Kr}/I_{Ks}), όπως και το ρεύμα K^+ που εξαρτάται από την ακετυλοχολίνη ($I_{K,Ach}$) δεν παίζουν τόσο σημαντικό ρόλο στην κοιλιακή επαναπόλωση συγκριτικά με το I_{to} και I_{Kur} . Τέλος, το εσωμόλο ανορθωτικό ρεύμα K^+ (inwardly rectifying, I_{K1}) συμβάλλει κυρίως στην ολοκλήρωση της τελικής επαναπολωτικής φάσης. Η πτωχότερη έκφραση του I_{K1} στα κοιλιακά κύτταρα ευθύνεται για τη βραδύτερη τελική επαναπόλωση συγκριτικά με τα κοιλιακά κύτταρα. Συνέπεια της βραδύτερης επαναπόλωσης είναι η βραχύτερη διαστολική

φάση μεταξύ 2 διαδοχικών κολπικών δυναμικών. Επίσης, τα ρεύματα IK1 και IK.Ach συμμετέχουν και στη ρύθμιση του δυναμικού ηρεμίας σε ανθρώπινα κολπικά κύτταρα (437,597). Συμπερασματικά, τα ρεύματα Ito και IKur (επαναπολωτικά ρεύματα) και ICaL με τον ανταλλάκτη Na⁺/Ca⁺⁺ (εκπολωτικά ρεύματα) είναι εκείνα που καθορίζουν τη διάρκεια επαναπόλωσης των κολπικών κυττάρων^{5,6}.

Φάσεις λειτουργίας των τασεο-εξαρτώμενων διαύλων Na⁺

Οι διαύλοι Na⁺ μπορούν να είναι ανοικτοί (ενεργοποιημένοι, open), απενεργοποιημένοι (inactivated), ή κλειστοί (closed) (Εικ. 2)



Εικ. 2

Αλληλουχία λειτουργικής κατάστασης των διαύλων Na⁺ της κυτταρικής μεμβράνης κατά την ηρεμία (polarized membrane), και στις φάσεις της ηλεκτρικής εκπόλωσης και επαναπόλωσης (open= ανοικτός, inactivated= απενεργοποιημένος).

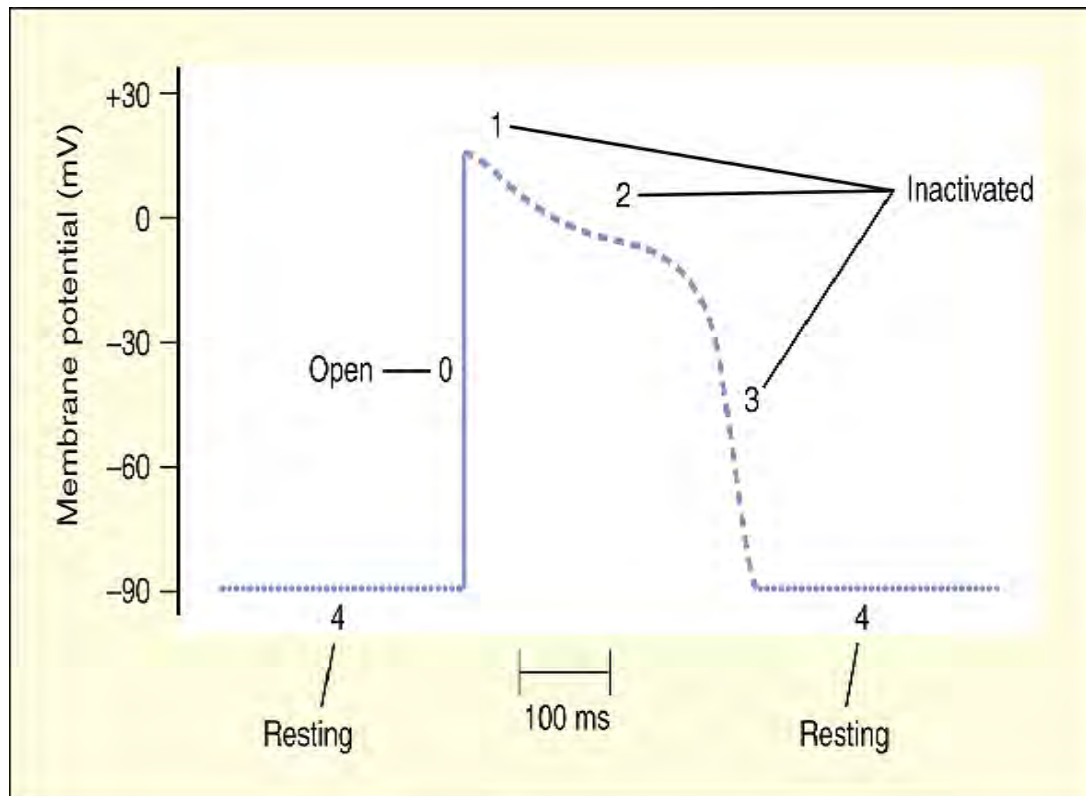
Το μοντέλο με τις δυο πύλες m (εξωκυττάρια) και τη μία πύλη h (ενδοκυττάρια) διευκολύνει την κατανόηση της δράσης φαρμακευτικών ουσιών στα πλαίσια αντιαρρυθμικής θεραπείας (modulated receptor hypothesis). Η διάνοιξη του διαύλου προϋποθέτει ένα ηλεκτρικό ερέθισμα κατάλληλης ισχύος (ουδός διεγερσιμότητας), το οποίο θα προκαλέσει την κύρια φάση της εκπόλωσης διάρκειας περίπου 1 ms (open or activated-state of the channel). Μετά το δυναμικό ακίδας (peak), αρχίζει η απενεργοποίηση του διαύλου (κλείσιμο της πύλης h), ενώ οι

πύλες m παραμένουν ανοιχτές (inactivated-state of the channel, περίπου 1-10 ms). Κατά τη φάση αυτή το κύτταρο δεν είναι διεγέρσιμο ανεξάρτητα από την ισχύ του ερεθίσματος (απόλυτη ανερέθιστη περίοδος)⁷.

Ένα ποσοστό των διαύλων δεν απενεργοποιούνται, απενεργοποιούνται μερικώς ή απενεργοποιούνται αργά με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η είσοδος Na^+ κατά την επαναπόλωση (partial removal of inactivation, μερική μη απενεργοποίηση). Το ρεύμα που δημιουργείται είναι το λεγόμενο όψιμο ρεύμα Na^+ (late sodium current, INaL)^{8,9}.

Μετά τη φάση 2 του δυναμικού έχουμε την αρχή της επανόδου των απενεργοποιημένων διαύλων (recovery from inactivation) σε μία τασεο-εξαρτώμενη μερικώς ενεργοποιήσιμη μορφή (not fully excitable channels), εφόσον τα ερεθίσματα μπορούν να φτάσουν τον ουδό διέγερσης (φάση 3). Βρισκόμαστε δηλαδή μεταξύ της δραστηκής και σχετικής ανερέθιστου περιόδου, όπου πρώιμα ερεθίσματα μπορούν να προκαλέσουν αρρυθμίες μέσω μηχανισμών επανεισόδου (reentry) ή πυροδοτούμενης ενέργειας από πρώιμα ή όψιμα μεταδυναμικά (triggered activity).

Επιβράδυνση της φάσης 3 (π.χ. αναστολή του ρεύματος εξόδου K^+) μπορεί να δώσει τη δυνατότητα επανενεργοποίησης των τασεο-εξαρτώμενων ρευμάτων $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν αρρυθμογόνα μεταδυναμικά κατά την επαναπόλωση. Τα δυναμικά αυτά είναι τοπικά βραδέως μεταδιδόμενα (slow propagated potentials), τα οποία ουσιαστικά δημιουργούν εστίες βραδείας αγωγιμότητας προάγοντας το φαινόμενο επανεισόδου.



Εικ. 3

Οι φάσεις της λειτουργικής δομής των διαύλων Na^+ κατά τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας ενός μυοκαρδιακού κυττάρου. Τα περισσότερα αντιαρρυθμικά φάρμακα δρουν στις φάσεις ανοικτού (open) ή απενεργοποιημένου (inactivated) διαύλου, ενώ στη φάση ηρεμίας (resting) τα περισσότερα φάρμακα υπόκεινται σε βραδεία ή ταχεία αποδέσμευση από τον υποδοχέα. Η καρδιακή συχνότητα ως ρυθμιστής της διαστολικής περιόδου και η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας παίζουν σημαντικό ρόλο στη δράση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων των κατηγοριών I και III.

Το όψιμο ρεύμα Na^+ (INaL)

Εσώτροπο ρεύμα ιόντων Na^+ τα οποία διέρχονται μέσω των μητρικών διαύλων του πρώιμου ρεύματος Na^+ (INa) κατά την διάρκεια επαναπόλωσης^{8,9}. Μολονότι αποτελεί το 0.1% περίπου του INa, ένεκα του μεγάλου χρόνου εισροής παίζει σημαντικό ρόλο στη διάρκεια επαναπόλωσης ιδίως των κολλικών κυττάρων. Το INaL είναι αυξημένο στην ισχαιμία του μυοκαρδίου, την επαναιμάτωση, το οξειδωτικό στρες, την καρδιακή ανεπάρκεια, όπως επίσης και σε διάφορα σύνδρομα με μακρύ QT (long-QT syndrome). Το INaL φαίνεται να έχει μεγαλύτερη παρουσία στο κολλικό συγκριτικά με το κοιλιακό μυοκάρδιο, αν και έχει ενοχοποιηθεί για την αυξημένη διάρκεια της επαναπόλωσης στα

μεσοκαρδιακά Μ κύτταρα και στις ίνες Purkinje. Παρά ταύτα, ο ρόλος του INaL κάτω από φυσιολογικές συνθήκες δεν φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο.

Το ενδιαφέρον επικεντρώνεται σε παθολογικές καταστάσεις όπου το INaL είναι αυξημένο στα μυοκαρδιακά κύτταρα, όπως π.χ. στην ισχαιμία ή ισχαιμία-επαναιμάτωση. Τότε προκαλείται υπερνατρίαμία λόγω απενεργοποίησης της αντλίας Na^+/K^+ , η οποία ενεργοποιεί την ανάστροφη μορφή λειτουργίας του ανταλλάκτη $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, με αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυττάρου Ca^{++} . Συνέπεια τούτου είναι η παρατεταμένη σύσπαση του μυοκαρδίου (υπερκατανάλωση O_2) μέχρι και τη διαστολική περίοδο (διαστολική δυσλειτουργία, διαταραχές χάλασης). Επίσης, το αυξημένο Ca^{++} έχει ενοχοποιηθεί και για την πρόκληση κολπικών και κοιλιακών αρρυθμιών από μεταδυναμικά.

Μηχανισμοί κολπικής μαρμαρυγής

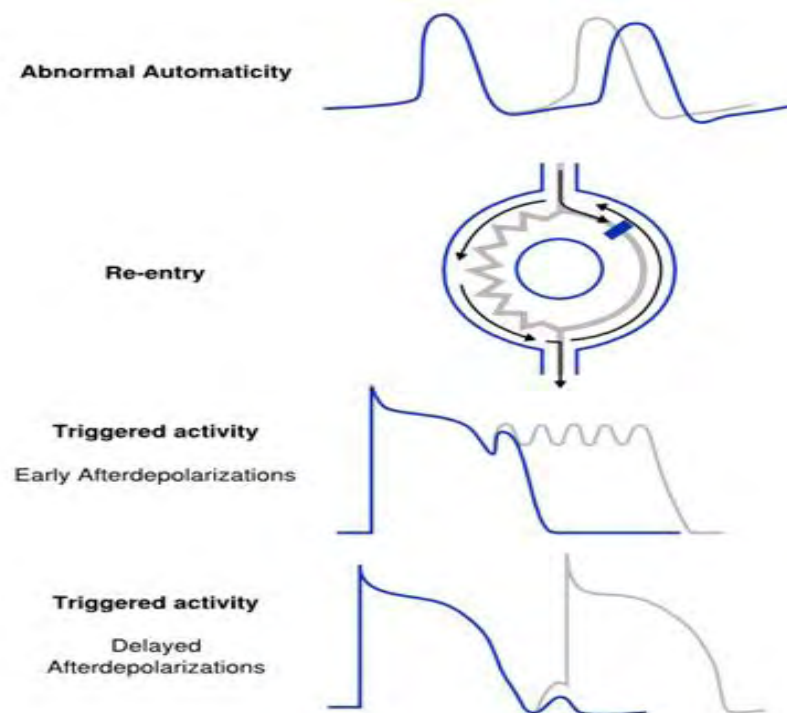
Βασικοί ηλεκτροφυσιολογικοί μηχανισμοί της κολπικής μαρμαρυγής είναι ο ανώμαλος αυτοματισμός (abnormal automaticity), το φαινόμενο επανεισόδου (reentry) και η πυροδοτούμενη δραστηριότητα (triggered activity) (Εικ. 4).

Ο μηχανισμός επανεισόδου προϋποθέτει ανατομικό υπόστρωμα βλάβης του μυοκαρδίου, όπως έμφραγμα ή ίνωση (ανατομική επανείσοδος, macro-reentry). Για να λειτουργήσει το κύκλωμα επανεισόδου απαιτείται συγχρόνως ο αποκλεισμός του ερεθίσματος προς την ορθόδρομη κατεύθυνση και η δυνατότητα αντίδρομης αργής αγωγιμότητας στο ίδιο τμήμα του ιστού (Εικ. 5). Το μήκος του κυκλώματος επανεισόδου πρέπει να είναι μεγαλύτερο από το μήκος κύματος του ερεθίσματος (το γινόμενο ταχύτητας αγωγιμότητας και ανερεθίστου περιόδου)¹, ενώ το κέντρο του κυκλώματος να είναι μη διεγέρσιμο (ουλή). Έτσι, δημιουργείται διεγέρσιμο χάσμα (excitable gap) που επιτρέπει στο αντίδρομο ερέθισμα να εισχωρήσει σε κάποιο από τα κατερχόμενα ερεθίσματα, εφόσον συμπίπτει με την σχετική ανερέθιστη περιόδό του.

Το φαινόμενο επανεισόδου μπορεί να διακοπεί όταν αυξηθεί η ταχύτητα αγωγιμότητας ή επιμηκυνθεί η ανερέθιστος περίοδος τόσο ώστε το γινόμενο τους (μήκος κύματος του ερεθίσματος) να υπερβεί το μήκος του κυκλώματος επανεισόδου.

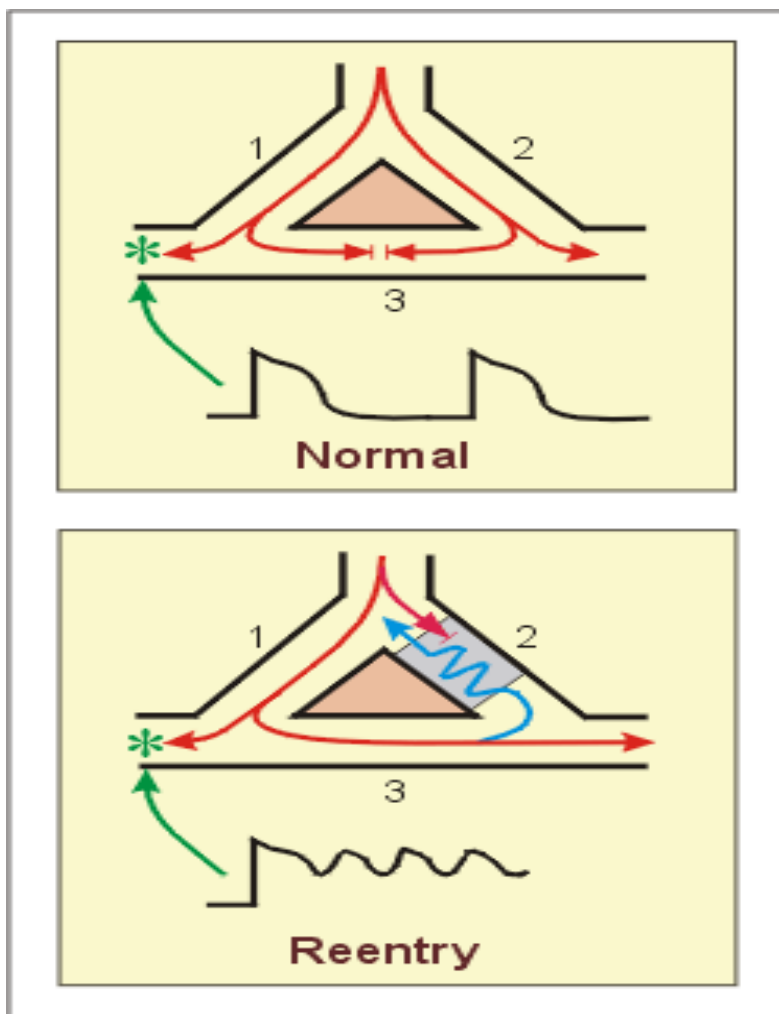
Στο μηχανισμό πυροδοτούμενης δραστηριότητας (triggered activity) υπάγονται τα πρόιμα και όψιμα μεταδυναμικά (early and delayed afterdepolarizations). Η αιτία αυτών των μεταδυναμικών μπορεί να είναι αύξηση των I_{NaL} ή $I_{Ca^{++}}$ (Εικ. 4). Τα μεταδυναμικά μπορεί να ευθύνονται για την πυροδότηση έκτοπων κολπικών συστολών και έχουν ενοχοποιηθεί ως ένας σημαντικός παθογενετικός μηχανισμός πρόκλησης κολπικής μαρμαρυγής.

Στη χρόνια κολπική μαρμαρυγή, ο μηχανισμός είναι αρχικά επανείσοδος μακρού μήκους κύματος (macro-reentry) ή ανώμαλος αυτοματισμός, που σταδιακά διασπάται σε πολλαπλών κυμάτων μικρού μήκους επανείσοδο (multi-circuit micro-reentry). Η εγκατάσταση της κολπικής μαρμαρυγής (μόνιμη κολπική μαρμαρυγή) φαίνεται να σχετίζεται με τη συχνότητα και τη διάρκεια των επεισοδίων, τα οποία προκαλούν δομική και ηλεκτρική αναδιαμόρφωση της λειτουργίας ιοντικών διαύλων (remodeling). Ο ακριβής μηχανισμός της χρόνιας, δύσκολα ανατάξιμης κολπικής μαρμαρυγής, παραμένει άγνωστος.



Εικ. 4

Οι τέσσερις βασικοί μηχανισμοί καρδιακών αρρυθμιών. Ανώμαλος αυτοματισμός (abnormal automaticity), επανείσοδος (re-entry), και πυροδοτούμενη δραστηριότητα (triggered activity) από πρόιμα μεταδυναμικά (early afterdepolarizations) και όψιμα μεταδυναμικά (delayed afterdepolarizations). Τα μεταδυναμικά αυτά μπορούν να προκληθούν από εσώτροπα ρεύματα Na^+/Ca^{++} κατά την επαναπόλωση.



Εικ, 5

Στο πάνω μέρος της εικόνας δεν υπάρχει βραδεία αγωγιμότητα και τα ερεθίσματα αλληλο-αναιρούνται στο σημείο 3, διότι δεν υπάρχει χάσμα διεγερσιμότητας (φυσιολογικό εύρημα, normal). Στο κάτω μέρος έχουμε αποκλεισμό του ορθόδρομου ερεθίσματος (κόκκινο) στην περιοχή βραδείας αγωγιμότητας (2), ενώ το αντίδρομο τμήμα του ερεθίσματος (μπλέ) διέρχεται αργά, αλλά εξέρχεται από την περιοχή 2 και όταν συναντήσει το επόμενο ερέθισμα εκτός ανερεθίστου περιόδου, εισχωρεί σε αυτό δημιουργώντας κύκλωμα επανεισόδου (reentry) μεγαλύτερης συχνότητας από εκείνης του φλεβοκόμβου.

Ορισμός της κοιλιακής μαρμαρυγής με βάση τη διάρκειά της και τη δυνατότητα ανάταξης

1) Νεο-εμφανισθείσα (new onset): Κοιλιακή μαρμαρυγή η οποία δεν είχε εμφανισθεί πριν.

2) Παροξυσμική (paroxysmal): Αυτο-αναταχθείσα κολπική μαρμαρυγή συνήθως εντός 48 ωρών. Μπορεί εξ' ορισμού να διαρκέσει έως 7 ημέρες.

3) Εμμένουσα (persistent): Μαρμαρυγή διάρκειας >7 ημέρες αλλά <1 έτους. Μπορεί να αναταχθεί ηλεκτρικά ή φαρμακευτικά.

4) Εμμένουσα μακράς διάρκειας (long-term persistent): Μαρμαρυγή διάρκειας \geq 1 έτους. Παραμένει στα πλαίσια ανάταξης.

5) Μόνιμη (permanent): Μορφή της κολπικής μαρμαρυγής που δεν μπορεί να αναταχθεί ηλεκτρικά ή με φάρμακα. Αποδοχή από ασθενή και θεράποντα ιατρό για μη επιδίωξη ανάταξης.

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΚΟΛΠΙΚΗ ΜΑΡΜΑΡΥΓΗ

Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών (25-50%) με στεφανιαία νόσο και καλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας παρουσιάζουν 2-3 ημέρες μετά από αορτο-στεφανιαία παράκαμψη (aorto-coronary bypass) νεο-εμφανισθείσα εμμένουσα κολπική μαρμαρυγή. Παρά του ότι ένεκα των χειρουργικών παρεμβάσεων η αρρυθμία αυτή μπορεί να είναι πολυπαραγοντική, φαίνεται πως ο χρόνος της ισχαιμίας του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, αλλά κυρίως η ακολουθούμενη επαναιμάτωση με τη διάνοιξη των μοσχευμάτων, ενεργοποιούν μηχανισμούς πρόκλησης της κολπικής μαρμαρυγής. Εν τούτοις, φάρμακα τα οποία χορηγήθηκαν προεγχειρητικά και είναι γνωστό ότι αυξάνουν την ανερέθιστο περίοδο του κολπικού ιστού, όπως Αμιωδαρόνη ή Ρανολαζίνη, μείωσαν σημαντικά την εμφάνιση της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής. Ειδικά η Ρανολαζίνη στις κατώτερες κλινικές δόσεις (375 mg x 2 po) έδειξε καλύτερα αποτελέσματα και από την Αμιωδαρόνη. Ο μηχανισμός πρόληψης της αρρυθμίας πιθανότατα σχετίζεται με την καταστολή Ca^{++} -εξαρτώμενων μεταδυναμικών, αλλά και με αύξηση της μετα-επαναπολωτικής ανερεθίστου περιόδου (δραστική ανερέθιστος περίοδος - διάρκεια δυναμικού ενέργειας κατά το 75% της συνολικής του διάρκειας). Το

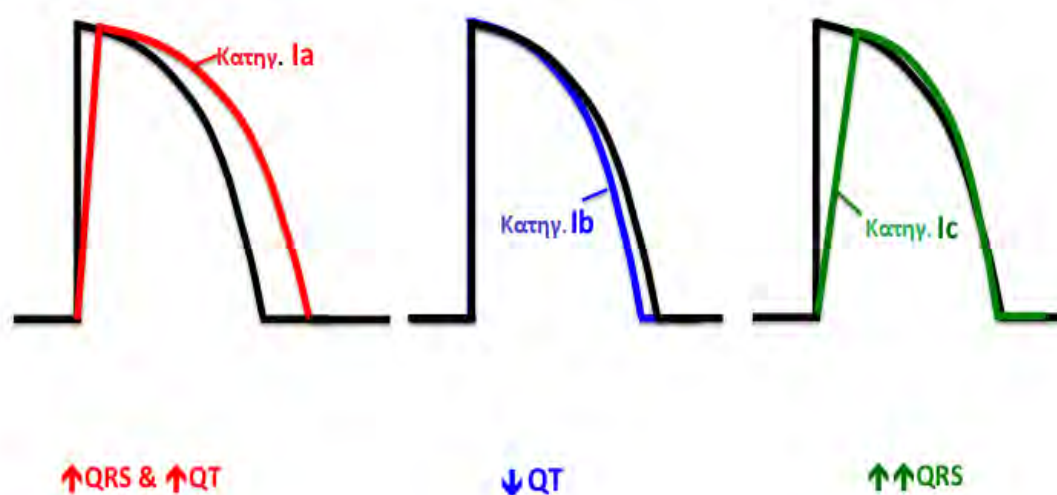
τελευταίο συνδέεται κυρίως με τη ανασταλτική δράση της Ρανολαζίνης στο ρεύμα INa κατά τη φάση απενεργοποίησης με παγίδευση στον υποδοχέα (trapping)¹.

Στην παρούσα μελέτη, θέλαμε να αναδείξουμε την επίδραση της Ρανολαζίνης στα ποσοστά ανάταξης εντός 24 ωρών, αλλά και στο χρόνο ανάταξης της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής όταν συνδυάζεται με την Αμιωδαρόνη έναντι της Αμιωδαρόνης ως μονοθεραπεία. Πρόκειται δηλαδή για το συνδυασμό δύο φαρμάκων, τα οποία δρουν σε πολλούς ιοντικούς διαύλους, αλλά ηλεκτροφυσιολογικά φαίνεται να έχουν αθροιστική επίδραση στα ρεύματα INaL, INa, Ica⁺⁺ και IKr. Όσον αφορά τους διαύλους του εκπολωτικού ρεύματος INa, η Ρανολαζίνη είναι αναστολέας της ενεργής κατάστασης του διαύλου με παγίδευση στον υποδοχέα (open-state blocker with trapping effect), άρα δευτερευόντως συνεχίζεται η αναστολή και στην απενεργοποιημένη κατάσταση του υποδοχέα, ενώ η Αμιωδαρόνη συνδέεται στον διάυλο Na⁺ στην απενεργοποιημένη του κατάσταση (inactivated-state blocker)¹⁰. Εν τούτοις, η Αμιωδαρόνη κατά την οξεία ενδοφλέβια χορήγηση έχει πολύ μικρότερες αντιαρρυθμικές ιδιότητες συγκριτικά με εκείνες της χρόνιας από του στόματος θεραπείας. Αυτός ήταν ένας από τους σημαντικούς λόγους της συγχορήγησής της με τη Ρανολαζίνη, με στόχο κυρίως την ταχύτερη ανάταξη της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής.

Αντιαρρυθμικά φάρμακα - Η θέση της Αμιωδαρόνης και Ρανολαζίνης

Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα έχουν καταταχθεί σε τέσσερις κατηγορίες (I-IV) κατά Vaughan Williams^{11,12}, με βάση την επίδρασή τους στους διαύλους Na⁺ και K⁺. Έτσι τα σκευάσματα που ανήκουν στην κατηγορία I είναι κυρίως αναστολείς του πρώιμου ρεύματος Na⁺, ενώ εκείνα της κατηγορίας III αναστέλλουν το όψιμο ανορθωτικό ρεύμα K⁺ σε κόλπους και κοιλίες. Στην κατηγορία II και IV έχουν καταταχθεί οι β-αναστολείς και οι ανταγωνιστές των διαύλων Ca⁺⁺, αντίστοιχα. Τα φάρμακα αυτών των κατηγοριών χρησιμοποιούνται κυρίως για υπερκοιλιακές ταχυαρρυθμίες που προκαλούνται από αύξηση της συμπαθητικής ροής προς το μυοκάρδιο ή της εισόδου Ca⁺⁺ κατά την διαστολική εκπολωτική φάση σε κύτταρα του φλεβοκόμβου ή του κολπο-κοιλιακού κόμβου. Συνεπώς, οι β-αναστολείς και οι ανταγωνιστές Ca⁺⁺ μειώνουν την

εκπολωτική συχνότητα του φλεβοκόμβου και του δευτέρου στην ιεραρχία βηματοδοτικού κέντρου που βρίσκεται στον κολπο-κοιλιακό κόμβο. Σημαντική όμως είναι και η συνεισφορά τους, διαμέσου αυτού του μηχανισμού στην ελάττωση της κοιλιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής. Για το λόγο αυτό, πρέπει να συγχωρηγούνται με φάρμακα των υποκατηγοριών Ia/Ic, όπως η κινιδίνη ή η προπαφαινόνη για την αποτροπή εισόδου μεγάλου αριθμού κολπικών εκπολώσεων διαμέσου του κολπο-κοιλιακού κόμβου προς τις κοιλίες. Τα φάρμακα των υποκατηγοριών Ia/Ic μειώνουν την κολπική αγωγιμότητα και ελατώνουν τις κολπικές εκπολώσεις κατά την κολπική μαρμαρυγή/πτερυγισμό, με συνέπεια να διέρχονται περισσότερα ερεθίσματα από τον κολπο-κοιλιακό κόμβο στις κοιλίες (Εικ. 6).



Εικ, 6

Επίδραση των αντιαρρυθμικών της κατηγορίας Ia/b/c στην ταχύτητα αγωγιμότητας και ανερεθίστου περιόδου, η οποία συσχετίζεται με τη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας. Τα φάρμακα της Ia (π.χ. κινιδίνη) ασκούν μέτριου βαθμού αναστολή του I_{Na} , ενώ μπλοκάρουν και το IKr , αυξάνοντας τη διάρκεια του δυναμικού (διάστημα QT). Τα Ib (π.χ. λιδοκαΐνη) δεν έχουν σημαντικές επιδράσεις στο I_{Na} σε φυσιολογικές συνθήκες, ενώ μπλοκάρουν το I_{NaL} βραχύνοντας το δυναμικό, και μόνο σε συνθήκες εκπόλωσης, όπως σε υπερκαλιαμία μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, μπλοκάρουν το I_{Na} . Τα Ic (π.χ. προπαφαινόνη) είναι ισχυροί αναστολείς κυρίως του I_{Na} μειώνοντας πολύ την αγωγιμότητα (αύξηση της διάρκειας του QRS συμπλέγματος).

Τα περισσότερα αντιαρρυθμικά φάρμακα έχουν πολλαπλές δράσεις σε διαύλους της κυτταρικής μεμβράνης, πέρα από την βασική τους επίδραση

σε κάποιο ιοντικό διάυλο υπεύθυνο για την κατηγοριοποίησή τους (multiple ion-channel blockers). Επίσης, η δράση τους σχετίζεται άμεσα με τις αλλαγές του δυναμικού ηρεμίας, όπως στην περίπτωση της λιδοκαΐνης), την καρδιακή συχνότητα (διάρκεια της διαστολικής περιόδου), και με τη διάρκεια της επαναπόλωσης. Όλες αυτές οι ιδιότητες του δυναμικού ενέργειας συσχετίζονται με την ταχύτητα αλλαγών στις καταστάσεις ενεργοποίησης και απενεργοποίησης των διαύλων Na^+ , K^+ , και Ca^{++} , όπως επίσης και με το χρόνο δέσμησης και την ταχύτητα αποδέσμησης μιας φαρμακευτικής ουσίας από τον διάυλο (binding with and unbinding or dissociation from the receptor).

Η Αμιωδαρόνη ανήκει στην κατηγορία III της κατάταξης των αντιαρρυθμικών φαρμάκων, ένεκα της ανασταλτικής δράσης της στο επαναπολωτικό ρεύμα IKr . Επομένως, αυξάνει την διάρκεια του δυναμικού ενέργειας και την ανερέθιστο περίοδο σε κόλπους και κοιλίες. Δρά όμως και στα ρεύματα INa , INaL , και ICa , ενώ έχει και αντι-αδρενεργική δράση. Εκτός από την αντι-αδρενεργική της δράση και τη αναστολή του ICa , όλες οι άλλες κύριες αντιαρρυθμικές της ιδιότητες παρατηρούνται μετά από χρόνια θεραπεία. Η Αμιωδαρόνη έχει χαρακτηριστεί ως ένας αναστολέας των διαύλων Na^+ κατά την φάση απενεργοποίησης τους (inactivated-state blocker). Έτσι το φάρμακο δεν θα επηρεάσει σημαντικά την κολπική και κοιλιακή αγωγιμότητα, αλλά θα αυξήσει την ανερέθιστο περίοδο διαμέσου της αναστολής του IKr και της παράτασης του χρόνου ανάνηψης ή επανενεργοποίησης των απενεργοποιημένων διαύλων Na^+ (slows recovery from inactivation). Ως inactivated-state blocker των διαύλων Na^+ , η αντιαρρυθμική της δράση αυξάνεται όσο παρατείνεται η διάρκεια του δυναμικού ενέργειας, κάτι που δεν συμβαίνει στην οξεία ενδοφλέβια χορήγηση μέσω της αναστολής του IKr . Ειδικά σε υψηλές καρδιακές συχνότητες (φλεβοκομβική ταχυκαρδία, κολπική μαρμαρυγή), η αντιαρρυθμική δράση της Αμιωδαρόνης μειώνεται (ανάστροφη εξάρτηση χρήσης, reverse use-dependence).

Το αντίθετο ισχύει για την Ρανολαζίνη, της οποίας η αντιαρρυθμική δράση δια του αποκλεισμού των διαύλων Na^+ ενισχύεται σε υψηλές συχνότητες, διότι η Ρανολαζίνη μπλοκάρει τον διάυλο όταν αυτός είναι ανοικτός και όχι απενεργοποιημένος. Είναι ευνόητο ότι σε υψηλές συχνότητες έχουμε μεγαλύτερο αριθμό ανοικτών διαύλων Na^+ με σωρευτική αύξηση του αποκλεισμού τους από τη Ρανολαζίνη. Η

Ρανολαζίνη αρχικά θεωρήθηκε ως αποκλειστής των απενεργοποιημένων διαύλων Na^+ λόγω του φαινομένου παγίδευσης στον υποδοχέα^{13,14}.

Κλινική φαρμακολογία της Ρανολαζίνης.

Η Ρανολαζίνη έχει εγκριθεί για τη πρόληψη στηθαγγικών επεισοδίων σε συνδυασμό με νιτρώδη σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη. Οι ηλεκτροφυσιολογικές της ιδιότητες έχουν αποδειχθεί σε πειραματικό και κλινικό επίπεδο. Κλινικές και εργαστηριακές μελέτες έδειξαν σημαντική αντιαρρυθμική δράση σε κολπικές και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, χωρίς καρδιακές ή μη-καρδιακές παρενέργειες, ικανές να διακόψουν τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς με καλή συστολική λειτουργία. Το σκεύασμα χορηγείται σε δισκία των 375 mg και 500 mg με μέγιστη δόση 1-1.5 gr ημερησίως. Η θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα κυμαίνονται από 5-10 $\mu\text{mol/L}$, ενώ η μέγιστη δράση του φαρμάκου είναι περίπου 4-6 ώρες μετά τη λήψη του δισκίου. Έχει ήπια βραδυκαρδική και αντιϋπερτασική δράση, επιβραδύνει μέτρια την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα (διάστημα PQ, σημαντικό για τη μείωση της κοιλιακής συχνότητας στην κολπική μαρμαρυγή), ενώ δεν μεταβάλλει την κοιλιακή αγωγιμότητα (QRS σταθερό). Η Ρανολαζίνη αναστέλλει το ταχύ ρεύμα νατρίου INa με μία IC_{50} μόλις 5.9 μmol για τους κόλπους, ενώ 244 μmol για τις κοιλίες. Όσον αφορά για το όψιμο ρεύμα INaL ^{13,14} η IC_{50} είναι 6.5 μmol , ίδια σε κόλπους και κοιλίες. Η κοιλιακή επαναπόλωση (διάστημα QTc) επιμηκύνεται ελάχιστα, όπως και η κολπική επαναπόλωση, με βάση πειραματικά δεδομένα. Παρατηρείται μείωση της κολπικής αγωγιμότητας (αύξηση της διάρκειας του κύματος P), εύρημα που αντανακλά την κολπο-εκλεκτική δράση της Ρανολαζίνης σε κλινικές δόσεις. Πειραματικά βρέθηκε μεγάλη αύξηση της δραστικής ανερεθίστου περιόδου έναντι ελάχιστης αύξησης της διάρκειας του δυναμικού ενέργειας (μετα-επαναπολωτική ανερεθίστος περίοδος)¹⁴. Έτσι, η αντιαρρυθμική της δράση για την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής αποδίδεται στην αύξηση της μετα-επαναπολωτικής ανερεθίστου περιόδου¹⁵⁻¹⁷. Οι ιδιότητες της Ρανολαζίνης μπορούν να διακόψουν τα κυκλώματα επανεισόδου (micro-reentry) και να ανατάξουν την αρρυθμία. Η δράση της Ρανολαζίνης ενισχύεται στην κολπική μαρμαρυγή, όπου η συσσωρευτική της δράση για τον αποκλεισμό του INa^+ ενισχύεται από τις πολύ υψηλές κολπικές συχνότητες (400-600/λ).

Επίσης, προϋπόθεση της αποτελεσματικότητας είναι η αρρυθμία να είναι παροξυσμική προσφάτου ενάρξεως (≤ 48 ώρες).

Όταν αναταχθεί η αρρυθμία και έχουμε πάλι φλεβοκομβικό ρυθμό με φυσιολογικές συχνότητες, τότε οι παραπάνω αντιαρρυθμικές ιδιότητες του φαρμάκου είναι πολύ ηπιότερες και δεν φαίνεται να προσφέρουν κάποιο σημαντικό όφελος στην πρόληψη επανάληψης της κολπικής μαρμαρυγής. Εν τούτοις, η Ρανολαζίνη μπορεί να μειώσει τα επεισόδια της αρρυθμίας μέσω αναστολής του INaL μπλοκάροντας τα πρώιμα ή όψιμα μεταδυναμικά.

Σε πειραματόζωα με ενδογενή υψηλή φλεβοκομβική συχνότητα (250-350/λ), όπως οι κόνικλοι, η Ρανολαζίνη μείωσε σημαντικά την ενδοκολπική αγωγιμότητα και αύξησε την μετα-επαναπολωτική ανερέθιστο περίοδο. Αυτό αναδεικνύει την εξάρτηση της αντιαρρυθμικής της δράσης από την καρδιακή συχνότητα (εξάρτηση χρήσης, use dependent).

Παθογενετικοί παράγοντες στη μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή

Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής, κυρίως σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργικές παρεμβάσεις, σηματοδοτεί εν μέρει το υπόστρωμα που καθορίζει τους μηχανισμούς πρόκλησης της αρρυθμίας. Εκτός από πιθανές προεγχειρητικές συννοσηρότητες, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, βαλβιδική νόσος με διάταση κολπικών κοιλοτήτων ή καρδιακή ανεπάρκεια, η εμφάνιση της αρρυθμίας φαίνεται να συσχετίζεται τόσο με τον τραυματισμό του κολπικού τοιχώματος κατά την σύνδεση της εξωσωματικής κυκλοφορίας, όσο και με το χρόνο της διεγχειρητικής ισχαιμίας, με ακολουθούμενη επαναιμάτωση του μυοκαρδίου κατά τη διάνοιξη των μοσχευμάτων. Από μελέτες προκύπτει ότι η βλάβη μετά από ισχαιμία-επαναιμάτωση, ο παράγοντας της φλεγμονής και το οξειδωτικό στρες μετά από επαναιμάτωση αυξάνουν το INaL και Ica^{++} και τον κίνδυνο εμφάνισης της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής. Η εμφάνιση της αρρυθμίας, κυρίως 2-3 ημέρες μετά την επέμβαση, δείχνει ότι οι παραπάνω παράγοντες χρειάζονται κάποιο χρόνο για να αλλάξουν την ηλεκτροφυσιολογία του μυοκαρδίου και να προκαλέσουν αρρυθμίες. Κλινικά ευρήματα έδειξαν ότι η χορήγηση Ρανολαζίνης προεγχειρητικά

μείωσε σημαντικά την εμφάνιση της μαρμαρυγής με αποτελέσματα καλύτερα από την Αμιωδαρόνη¹⁸.

Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν τη συσχέτιση της πρόκλησης και διατήρησης της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής με πυροδοτούμενη δραστηριότητα (μεταδυναμικά), χωρίς να αποκλείουν την εμφάνιση επανεισόδου (macro-reentry). Για το λόγο αυτό, στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η μεγιστοποίηση της αντιαρρυθμικής δράσης δύο σκευασμάτων (Αμιωδαρόνης/Ρανολαζίνης) με συνεργική επίδραση στους αναφερθέντες διαύλους, για την ταχύτερη ανάταξη της αρρυθμίας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας κλινικής μελέτης ήταν η καταγραφή του χρόνου ανάταξης της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής σε ασθενείς μετά από εγχείρηση bypass των στεφανιαίων, στους οποίους χορηγήθηκε Αμιωδαρόνη ή Αμιωδαρόνη και Ρανολαζίνη.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη έγινε σε έναν αριθμό 309 συνολικά ασθενών με εμμένουσα μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή μετά από αορτο-στεφανιαία παράκαμψη (bypass) με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας. Κανένας με βάση το ιστορικό και τις ιατρικές γνωματεύσεις δεν είχε κολπική μαρμαρυγή ή άλλες αρρυθμίες προεγχειρητικά. Όλοι οι ασθενείς είχαν φυσιολογικές διαστάσεις αριστερού κόλπου και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Όλοι οι ασθενείς της προοπτικής αυτής μελέτης υποβάλλονταν τυχαιοποιημένα στο φαρμακευτικό σχήμα ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής μόνο με Αμιωδαρόνη ή με Αμιωδαρόνη σε συνδυασμό με Ρανολαζίνη, ανεξάρτητα από συννοσηρότητες ή λήψη συγκεκριμένων θεραπευτικών σκευασμάτων. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο (primary endpoint) της μελέτης ήταν ο χρόνος ανάταξης της αρρυθμίας με την Αμιωδαρόνη συγκριτικά με τον συνδυασμό.

Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών από την μελέτη, ήταν το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής και η προηγούμενη λήψη αντιαρρυθμικών φαρμάκων των κατηγοριών I/III. Επίσης, ασθενείς με ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT (>440 ms), διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας, σημαντικού βαθμού θυρεοειδοπάθεια και σοβαρού βαθμού χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια αποκλείστηκαν από το πρωτόκολλο. Ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν φάρμακα με μέτρια έως σημαντική ανασταλτική δράση του ενζύμου CYP3A και CYP2D6, όπως διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και κετοκοναζόλη δεν εντάχθηκαν στη μελέτη.

Η μελέτη έλαβε έγκριση από την τοπική επιτροπή δεοντολογίας και όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς έδωσαν συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης επί του πρωτοκόλλου.

Η Αμιωδαρόνη χορηγούνταν ενδοφλεβίως αρχικά ως δόση φόρτισης 30 λ (300 mg διαλυμένα σε 100 ml D/W5% με ταχύτητα έγχυσης 200 ml/h), και στη συνέχεια 750 mg διαλυμένα σε 250 ml D/W5% με 10 ml/h (δόση συντήρησης).

Στους ασθενείς που χορηγήθηκε ο συνδυασμός Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης δόθηκε επιπλέον του παραπάνω αναφερθέντος ενδοφλεβίου σχήματος και 500 mg Ρανολαζίνη σε χάπι ως δόση φόρτισης, ενώ 6 ώρες μετά τη δόση φόρτισης 375 mg και στη συνέχεια 375 mg δις ημερησίως. Μετά την ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό η ενδοφλέβια χορήγηση Αμιωδαρόνης διακόπτονταν και στις δύο ομάδες ασθενών. Ειδικά οι ασθενείς της ομάδας Αμιωδαρόνης συνέχιζαν την ενδοφλέβια θεραπεία έως 36 ώρες εφόσον η αρρυθμία δεν είχε αναταχθεί εντός 24 ωρών από την έναρξη της χορήγησης. Μετά από τις 36 ώρες, όσοι από τους ασθενείς εξακολουθούσαν να έχουν κοιλιακή μαρμαρυγή, συνέχιζαν θεραπεία με χάπια Αμιωδαρόνης των 200 mg τρις ημερησίως για μία εβδομάδα και 200 mg δις ημερησίως για τη δεύτερη βδομάδα, ή ανάλογα με την οδηγία του θεράποντος καρδιολόγου μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο. Οι ασθενείς της ομάδας συνδυασμού Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης συνέχιζαν θεραπεία μετά την ανάταξη, λαμβάνοντας εκτός από το προαναφερθέν σχήμα Αμιωδαρόνης και Ρανολαζίνη 375 mg δις ημερησίως.

Στους διασωληνωμένους ασθενείς, όλα τα από του στόματος χορηγούμενα σκευάσματα, δίνονταν μέσω ρινογαστρικού καθετήρα (Levin tube).

Η μελέτη διενεργήθηκε από το 2012 έως το 2016.

Για τη διάγνωση έναρξης της κοιλιακής μαρμαρυγής, συνήθως μεταξύ 2ης και 3ης μετεγχειρητικής ημέρας, οι ασθενείς παρακολουθούνταν σε οθόνη συνεχούς καρδιογραφήματος, ενώ κάθε 4-6 ώρες καταγράφονταν ένα ολοκληρωμένο καρδιογράφημα 12 απαγωγών.

Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν Ηπαρίνη Χαμηλού Μοριακού Βάρους (HXMB) την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και ακολούθως p.o. tbs acetylsalicylic acid 100 mg (Salospir) μία φορά ημερησίως.

Σε όλους τους ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή συνεχιζόταν η HXMB (ταυτόχρονα με την tb Salospir των 100 mg άπαξ ημερησίως) έως την ανάταξη της αρρυθμίας σε φλεβοκομβικό ρυθμό.

Για όσους δεν ανέταξαν εντός 24ώρου, η αντιπηκτική αγωγή άλλαξε και χορηγήσαμε p.o. tbs Acenocoumarol των 4 mg (Sintrom) αναλόγως του INR (2.5-3).

Μετά το εξιτήριο, για όσους ανήκαν στην ομάδα Αμιωδαρόνης ελάμβαναν χάπια Αμιωδαρόνης των 200 mg x 2 για μία εβδομάδα και ακολούθως 200 mg x1 για άλλη μια εβδομάδα. Η μεταγενέστερη ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής γίνονταν από θεράποντα καρδιολόγο.

Οι ασθενείς της ομάδας συνδυασμού Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης μετά την ανάταξη ελάμβαναν tbs AMIO 200 mg x 2 για μία εβδομάδα και ακολούθως tbs AMIO 200 mg x1 για άλλη μια εβδομάδα συν tbs RAN 375 mg x 2 ημερησίως.

Ορισμοί και σημασία των ΗΚΓ παραμέτρων της μελέτης

Η μεταβολή της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) υπόκειται στη δράση των δύο φαρμακευτικών ουσιών άμεσα στον φλεβόκομβο, μέσω κυρίως των ICa^{++} διαύλων και λιγότερο μέσω των INa^{+} .

Η διάρκεια του κύματος P (ΔΚΡ, φυσιολογικές τιμές έως 100 ms) αντανακλά μεταβολές στην κολπική κυρίως αγωγιμότητα και την επίδραση ενός φαρμάκου στο ρεύμα Na^{+} .

Το διάστημα PQ (έως 200 ms) προσδιορίζει κυρίως το χρόνο αγωγιμότητας του κολπο-κοιλιακού κόμβου.

Η διάρκεια του συμπλέγματος QRS (έως 100 ms) αντανακλά το χρόνο αγωγιμότητας των κοιλιών.

Το διάστημα QTc (c= corrected) είναι η διάρκεια του διορθωμένου ως προς τη συχνότητα QT και είναι παράμετρος μέτρησης του χρόνου επαναπόλωσης των κοιλιών. Υπολογίστηκε με τον τύπο του Bazett, $QTc = QT / \sqrt{RR}(\text{sec})$.

Το διάστημα Tr-Te ή Tpeak-Tend είναι η διατοιχωματική διασπορά επαναπόλωσης των κοιλιών μεταξύ επικαρδίου, μεσοκαρδίου, και ενδοκαρδίου. Η μέτρηση γίνεται από την κορυφή έως το τέλος του κύματος T στις προκάρδιες απαγωγές. Είναι σημαντική παράμετρος για την επικινδυνότητα αρρυθμογένεσης στο κοιλιακό μυοκάρδιο. Οι φυσιολογικές τιμές της παραμέτρου αυτής δεν είναι απόλυτες και αξιολογούνται συγκριτικά πριν και μετά το φάρμακο. Υπάρχουν π.χ. καρδιακές παθήσεις, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή η καρδιακή ανεπάρκεια, όπου το Tr-Te είναι αυξημένο (συνήθως >100 ms).

Φάρμακα, όπως η Αμιωδαρόνη ή η Ρανολαζίνη μπορούν να μειώσουν το Tr-Te μέσω παράτασης της επαναπόλωσης επικαρδιακών δυναμικών και βράχυνσης μεσοκαρδιακών δυναμικών, μειώνοντας έτσι τη διασπορά επαναπόλωσης και την πιθανότητα κοιλιακών αρρυθμιών.

Στατιστική ανάλυση

Τα δημογραφικά δεδομένα και τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση. Οι διαφορές στις συνεχείς μεταβλητές μεταξύ της ομάδας Αμιωδαρόνης και Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης συγκρίθηκαν για στατιστική σημαντικότητα, χρησιμοποιώντας το μη παραμετρικό τεστ Mann-Whitney για αριθμητικές μεταβλητές ή η δοκιμασία χ^2 για κατηγορικές μεταβλητές. Ο χρόνος ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής αξιολογήθηκε με ανάλυση Kaplan-Meier. Χρησιμοποιήθηκε δοκιμασία log-rank για να συγκριθούν οι καμπύλες συσσωρευμένης εξέλιξης της ανάταξης της αρρυθμίας και στις δύο ομάδες. Η στατιστική ανάλυση διεξήχθη με το στατιστικό πακέτο SPSS 21.0 (Armonk, NY, IBM Corp.). Οι τιμές του *P* θεωρήθηκαν σημαντικές στο επίπεδο 0.05. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα GrafPad Prism στη δημιουργία γραφικών απεικονίσεων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους συνολικά 309 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, 156 έλαβαν μόνο Αμιωδαρόνη, ενώ 153 έλαβαν τον συνδυασμό Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης. Από τους 156 ασθενείς, 6 ασθενείς δεν ανέταξαν και πήραν κατά το εξιτήριο θεραπεία ελέγχου συχνότητας (rate control therapy). Από τους 153 ασθενείς που πήραν το συνδυασμό δεν ανέταξαν 2 ασθενείς και μπήκαν στο ίδιο θεραπευτικό σχήμα. Οι ασθενείς που οριστικά δεν ανέταξαν εντός 36 ωρών από την έναρξη της θεραπείας και στις δύο ομάδες αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Έτσι, στη μελέτη για τη μέτρηση του χρόνου ανάταξης στις δύο ομάδες ασθενών εντάχθηκαν συνολικά 301 διαδοχικοί ασθενείς, εκ των οποίων 150 ασθενείς έλαβαν μόνο Αμιωδαρόνη και 151 ασθενείς έλαβαν το συνδυασμό Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης. Και στις δύο ομάδες η συντριπτική πλειοψηφία ήταν άνδρες σε καλά ισορροπημένη αναλογία (Πίνακας 1). Περίπου οι μισοί ασθενείς από κάθε ομάδα είχαν ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και έτσι εξηγείται εν μέρει το διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας επί του συνόλου των ασθενών προεγχειρητικά.

Το μεγαλύτερο μέρος ασθενών της μελέτης έπαιρναν αντιστηθαγχική, αντιϋπερτασική, και αντιλιπιδαιμική αγωγή, ενώ το 1/3 περίπου των ασθενών και στις δύο ομάδες είχαν αντιδιαβητική αγωγή. Για πολλά από αυτά τα σκευάσματα έχει βρεθεί ότι μπορούν να επηρεάσουν την πρόληψη της αρρυθμίας και να μειώσουν τα ποσοστά εμφάνισής της. Κανένα όμως από αυτά δεν χρησιμοποιείται για την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής στην κλινική πράξη.

Ο χρόνος ισχαιμίας κατά τον αποκλεισμό της αορτής και ο συνολικός χρόνος χειρουργείου ήταν περίπου ίδιοι στις δύο ομάδες ασθενών, ενώ οι περισσότεροι από τους ασθενείς υποβλήθηκαν σε τριπλό bypass. Η μέση τιμή της διαμέτρου του αριστερού κόλπου και του ΚΕ, αν και στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων, κλινικά δεν φαίνεται να έχει αξιόλογη διαφορά (Πίνακας 1).

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 301 ασθενείς, οι οποίοι είχαν όλοι μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή και αποκατέστησαν φλεβοκομβικό ρυθμό μετά από τα δύο φαρμακευτικά σχήματα. Ενώ, σχεδόν όλοι οι ασθενείς της ομάδας Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης ανατάχθηκαν μέσα στις πρώτες 12 ώρες, το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών της ομάδας

Αμιωδαρόνης (85%) ανέταξε μετά τις 24 ώρες. Εντός 36 ωρών από την έναρξη της θεραπείας, ο χρόνος ανάταξης της αρρυθμίας ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα του συνδυασμού Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης σε σύγκριση με εκείνον της μονοθεραπείας με Αμιωδαρόνη (μέση διαφορά περίπου 14 ώρες) (Πίνακας 2, Εικ. 7). Στην Εικ. 8 φαίνεται η ποσοστιαία ανάταξη των ασθενών στις δύο ομάδες σε διαφορετικούς χρόνους μετά την έναρξη του θεραπευτικού σχήματος. Σε κανένα από τα δύο σχήματα δεν παρουσιάστηκε αιμοδυναμική αστάθεια ή εκσεσημασμένη βραδυκαρδία μετά την ανάταξη της αρρυθμίας.

Ανάλογο ενδιαφέρον με το χρόνο ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής είχαν και τα ποσοστά υποτροπής της αρρυθμίας στις δύο ομάδες ασθενών. Έτσι, ενώ στην ομάδα Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης δεν παρατηρήθηκαν υποτροπές μετά την ανάταξη της αρρυθμίας, στην ομάδα μονοθεραπείας με Αμιωδαρόνη οι ασθενείς είχαν συχνές υποτροπές μαρμαρυγής μεγάλης διάρκειας, οι οποίες διακόπτονταν από βραχείας διάρκειας φλεβοκομβικό ρυθμό.

Ούτε η Αμιωδαρόνη από μόνη της, αλλά ούτε και η συγχορήγησή της με Ρανολαζίνη προκάλεσαν συγκριτικά κλινικά σημαντικές μεταβολές στη διάρκεια των διαστημάτων PQ, QRS, και QTc στο ΗΚΓ μετά την ανάταξη (Εικ. 9). Αν και δεν υπήρξε σύγκριση με καρδιογράφημα πριν την έναρξη της αρρυθμίας και στις δύο ομάδες, είναι χαρακτηριστική η σημαντική αύξηση της διάρκειας του κύματος P (ΔΚΡ) στην ομάδα του συνδυασμού Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης. Η αύξηση της διάρκειας του κύματος P πιθανότατα σχετίζεται με την επιβράδυνση της αγωγιμότητας στον κολπο-κοιλιακό κόμβο, παρά τη μείωση της κολπικής αγωγιμότητας. Σε φυσιολογικές συχνότητες η Ρανολαζίνη δεν επηρεάζει σημαντικά την κολπική αγωγιμότητα.

Η εντός φυσιολογικών ορίων παράταση του QTc, όπως επίσης η αμετάβλητη διάρκεια του συμπλέγματος QRS (κοιλιακή αγωγιμότητα) και του διαστήματος Tr-Te εξηγούν την απουσία προ-αρρυθμικής δράσης στις κοιλίες, ενώ επιβεβαιώνουν την κολπο-εκλεκτική δράση των δύο σκευασμάτων σε αυτές τις δόσεις. Σε κανένα ασθενή δεν παρατηρήθηκε κολπο-κοιλιακός αποκλεισμός μετά την αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού.

Πίνακας 1 Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα ασθενών πριν την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής			
Παράμετρος	Ομάδα Αμιωδαρόνης	Ομάδα Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης	Τιμή P
Δημογραφικά στοιχεία			
N(Γ/Α)	150 (22/128)	151 (22/129)	
Ηλικία(έτη)	66.70±9.29	64.90±10.97	0.34
T2ΣΔ	69	73	0.64*
Υπέρταση	97	81	0.052*
Υπερχοληστερολαιμία	83	101	0.04*
Ιστορικό ΕΜ	79	86	
Φαρμακευτική Αγωγή			
β-αναστολείς	89	83	
Αναστολείς ΜΕΑ/AII	72	63	
Ανταγωνιστές Ca++	36	49	
Αντιλιπιδαιμικά	93	108	
Αντιδιαβητικά	58	67	
Μεταβλητές χειρουργικής επέμβασης			
Total CPB Time (min)	90.21±18.49	93.93±20.10	0.04
CC Time (min)	58.50±12.68	57.50±12.07	0.54
CABG x II	12	8	0.35*
CABG x III	109	126	0.024*
CABG x IV	26	16	0.091*
CABG x V	3	1	0.31*
Στοιχεία Υπερήχων			
ΔΑΚ (mm)	34.74±2.93	35.58±2.86	0.02
ΚΕΑΚ (%)	53.09±2.59	54.50±3.57	0.002

Πίνακας 2 Κλινικά δεδομένα ασθενών μετά την ανάταξη της κοιλιακής μαρμαρυγής			
Παράμετρος	Ομάδα Αμιωδαρόνης	Ομάδα Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης	Τιμή <i>P</i>
Επιδράσεις του φαρμάκου			
Ποσοστό ανάταξης (%) εντός 24 ωρών	15.3	100	
Χρόνος ανάταξης σε ώρες εντός 36 ωρών	26.85±2.85	12.23±1.10	< .0001
Αρτηριακή Πίεση			
ΣΠ (mmHg)	125.40±9.12	125.80±9.18	0.60
ΔΠ (mmHg)	79.16±6.78	79.64±6.73	0.65
Παράμετροι ΗΚΓ			
ΚΣ (σ/λ)	79.24±7.21	76.60±7.59	0.003
ΔΚΡ (ms)	86.90±7.20	100.90±11.93	< .0001
PQ (ms)	146.3±16.89	160.9±19.11	<.0001
QRS (ms)	81.63±8.464	80.33±8.34	0.29
QTc (ms)	432.40±9.49	429.70±11.58	0.02
Tr-Te (ms)	29.67±7.09	28.61±7.15	0.17
Βιοχημικά δεδομένα			
Ουρία (mg/dL)	40.41±10.61	39.48±10.28	0.46
K ⁺ (mEq/L)	4.643±0.212	4.531±0.295	0.002
Κρεατινίνη (mg/dL)	1.024±0.134	1.035±0.145	0.35

Εξήγηση συντομεύσεων:

N (Γ/Α), Αριθμός ασθενών (Γυναίκες/Άνδρες)

T2ΣΔ, Τύπου 2 Σακχαρώδης Διαβήτης.

ΕΜ, Έμφραγμα Μυοκαρδίου.

ΜΕΑ/ΑΠ, Μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης/Αγγειοτενσίνη ΙΙ.

Total CPB time, Συνολικός χρόνος εξωσωματικής κυκλοφορίας.

CC time, χρόνος αποκλεισμού αορτής.

CABG x, αριθμός στεφανιαίων μοσχευμάτων.

ΔΑΚ, Διάμετρος αριστερού κόλπου.

ΚΕΑΚ, Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.

ΣΠ, Συστολική πίεση.

ΔΠ, Διαστολική πίεση.

ΗΚΓ, Ηλεκτροκαρδιογράφημα.

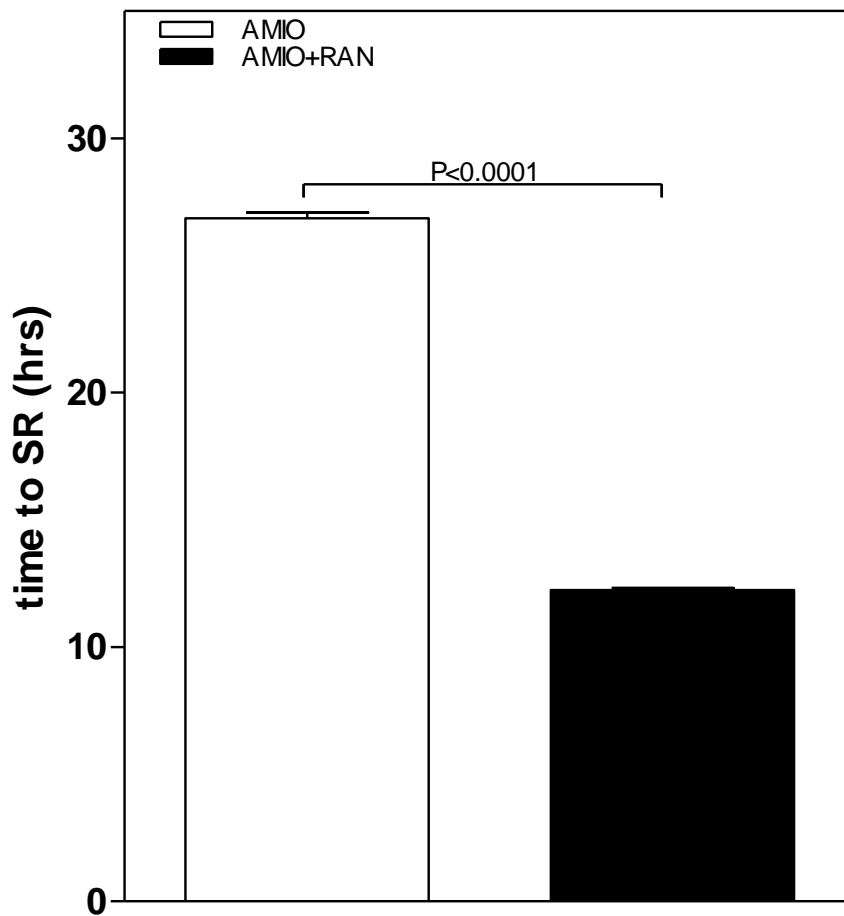
ΚΣ, Καρδιακή συχνότητα σε σφύξεις/λεπτό (σ/λ).

ΔΚΡ, Διάρκεια κύματος P.

PQ, QRS, QTc, Διάρκεια διαστημάτων PQ, QRS, και διορθωμένου ως προς την καρδιακή συχνότητα QT.

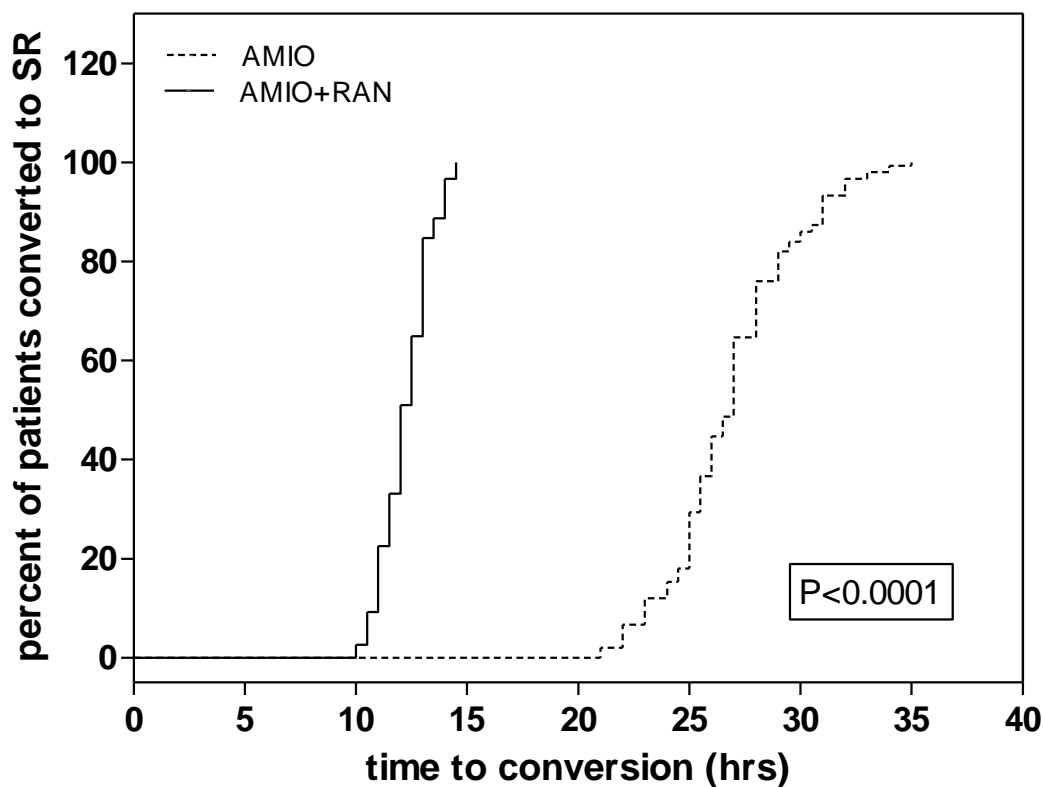
Οι μετρήσεις εκφράστηκαν σε μέσο όρο ± τυπική απόκλιση.

Μη παραμετρική δοκιμασία (Mann Whitney test), *x² test.



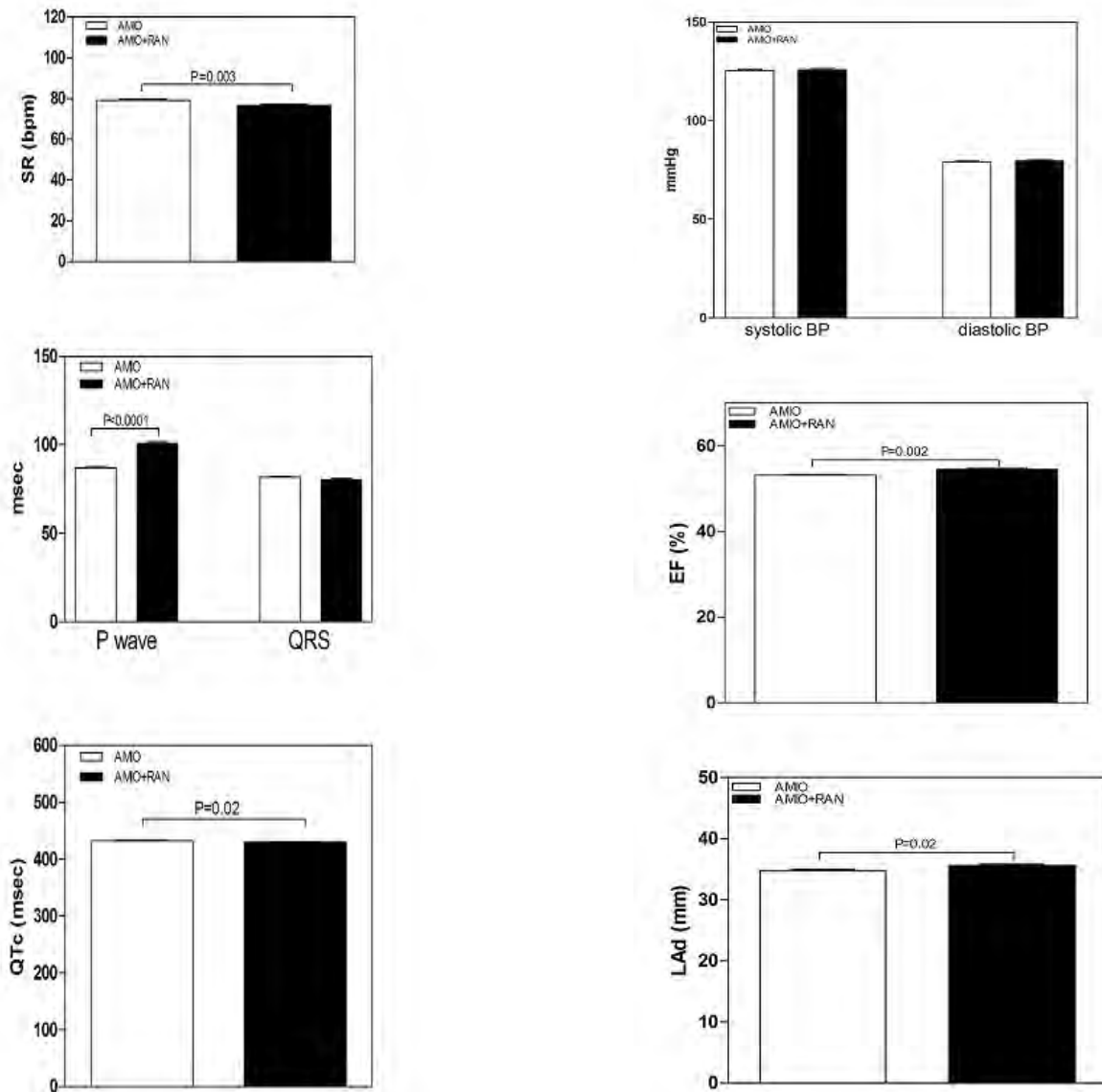
Εικ. 7

Σύγκριση του χρόνου ανάταξης της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό (time to sinus rhythm, SR) στις δύο ομάδες ασθενών υπό Αμιωδαρόνη (AMIO) ή Αμιωδαρόνη και Ρανολαζίνη (AMIO+RAN). Οι ακριβείς μέσες τιμές αναφέρονται στον Πίνακα 2.



Εικ. 8

Kaplan-Maier Log-Rank test το οποίο απεικονίζει ποσοτικά τη σωρευτική εξέλιξη της μετατροπής κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό στους ασθενείς που υποβλήθηκαν στα δύο θεραπευτικά σχήματα. Η συγχορήγηση Αμιωδαρόνης (AMIO) και Ρανολαζίνης (RAN) βελτίωσε σημαντικά το χρόνο ανάταξης της μαρμαρυγής συγκριτικά με την Αμιωδαρόνη ως μονοθεραπεία. Κάθετος άξονας: ποσοστό ασθενών που ανέταξαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό. Οριζόντιος άξονας: Χρόνος ανάταξης (time to conversion).



Εικ. 9

Γραφική απεικόνιση ευρημάτων. Παρά τη στατιστική σημαντικότητα ορισμένων παραμέτρων, όπως της ΚΣ, ΔΚΡ, PQ, και QTc, οι τιμές των παραμέτρων αυτών κυμάνθηκαν εντός φυσιολογικών ορίων και δεν είχαν αρνητικές επιπτώσεις για τους ασθενείς. Η αύξηση του PQ διαστήματος (Πίνακας 1) μετά από Αμιωδαρόνη και Ρανολαζίνη φαίνεται να προκαλείται κυρίως από την παράταση του κύματος P, ως ένδειξη της επιβράδυνσης της κοιλιακής αγωγιμότητας. Lad, Διάμετρος αριστερού κόλπου. SR, φλεβοκομβική συχνότητα (παλμοί/λ). EF, κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης (primary endpoint) ήταν ο χρόνος ανάταξης πρωτοεμφανισθείσας μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής μετά από μονοθεραπεία με Αμιωδαρόνη, συγκριτικά με συνδυαστική θεραπεία Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης σε ασθενείς μετά από bypass.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η συγχορήγηση Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης μείωσε σημαντικά το χρόνο ανάταξης της αρρυθμίας, επιτυγχάνοντας αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού εντός περίπου 11-13 ωρών από την έναρξη του θεραπευτικού σχήματος σε ποσοστό 90-95% των ασθενών. Στο διάστημα αυτό οι ασθενείς έλαβαν συνολικά 500 mg (εφάπαξ)+375 mg (μετά 6 ώρες)= 875 mg Ρανολαζίνη. Σε αντίθεση, η μονοθεραπεία με Αμιωδαρόνη οδήγησε σε ανάταξη της αρρυθμίας σε ποσοστό 0% εντός των πρώτων 12 ωρών, ενώ μόλις το 15% των ασθενών ανέταξαν εντός 20-24 ωρών μετά τη χορήγησή της. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα Αμιωδαρόνης (80-85%) ανέταξαν 25-30 ώρες από την έναρξη της έγχυσης.

Η εμφάνιση μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής ειδικά σε ασθενείς μετά από bypass μπορεί να προκαλέσει αιμοδυναμική αστάθεια, αύξηση των εγκεφαλικών επεισοδίων, συχνότερες υποτροπές της αρρυθμίας μακροπρόθεσμα, και αυξημένη θνητότητα¹⁹⁻²⁷. Για τους λόγους αυτούς, καθίσταται αναγκαία η ταχεία ανάταξη της αρρυθμίας σε φλεβοκομβικό ρυθμό, ιδιαίτερα όταν δημιουργεί αιμοδυναμική αστάθεια στον ασθενή. Δυστυχώς, η χρήση κλασικών αντιαρρυθμικών φαρμάκων, κυρίως των κατηγοριών I και III, δεν συνιστάται σε μετεγχειρητικούς ασθενείς λόγω σημαντικών παρενεργειών, όπως προ-αρρυθμικών και μυοκαρδιο-κατασταλτικών δράσεων.

Η Αμιωδαρόνη, ένα σκεύασμα της κατηγορίας III, έχει ίσως τις λιγότερες καρδιακές παρενέργειες και για το λόγο αυτό χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη. Παρά τα πολλά χρόνια χρήσης του φαρμάκου, ο μηχανισμός δράσης της Αμιωδαρόνης σε κολπικά και κοιλιακά κύτταρα εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για την πειραματική έρευνα. Πρόσφατες πειραματικές μελέτες^{14,28} έδειξαν ότι μπορεί να μπλοκάρει τους κολπικούς διαύλους Na^+ , σε κλινικές μελέτες όμως δεν αποδεικνύεται κάτι τέτοιο. Έτσι σε οξεία στάγδην χορήγηση η Αμιωδαρόνη απλά φαίνεται να μειώνει την καρδιακή συχνότητα και την

ταχύτητα αγωγιμότητας στον κολποκοιλιακό κόμβο. Το τελευταίο αποδεικνύεται από την αύξηση του διαστήματος PQ κατά τη διάρκεια φλεβοκομβικού ρυθμού και από την επιβράδυνση της κοιλιακής συχνότητας σε περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής. Η κύρια αντιαρρυθμική δράση της Αμιωδαρόνης, δηλαδή η αναστολή των ρευμάτων Na^+/K^+ στους κόλπους φαίνεται να επιτυγχάνεται, τουλάχιστον κλινικά, μετά από πολλές ώρες έγχυσης. Αυτό εν μέρει δικαιολογεί και την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής στην παρούσα μελέτη, κυρίως μετά το πρώτο 24ωρο συνεχούς έγχυσης.

Η Ρανολαζίνη όπως και η Αμιωδαρόνη πήρε ένδειξη πρωτίστως ως ένας αντιστηθαγωγικός παράγοντας, χωρίς να είναι γνωστές οι ηλεκτροφυσιολογικές της ιδιότητες. Τα τελευταία 5 χρόνια, πειραματικές αρχικά και ύστερα κλινικές μελέτες, έδειξαν εν μέρει σημαντικές αντιαρρυθμικές ιδιότητες της Ρανολαζίνης σε υπερκοιλιακές, αλλά και κοιλιακές ταχυαρρυθμίες^{14,29-31}. Μεγαλύτερη έμφαση δόθηκε στην ικανότητα του φαρμάκου για την ανάταξη και πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής προσφάτου ενάρξεως παροξυσμικού τύπου (<48 ώρες). Όπως τα περισσότερα αντιαρρυθμικά δρούν διαφορετικά σε ανοικτούς και απενεργοποιημένους διαύλους Na^+ (διαφορετική ικανότητα και διάρκεια σύνδεσης με τον υποδοχέα), έτσι και η Ρανολαζίνη μπλοκάρει τον διάυλο Na^+ κυρίως σε ανοικτή μορφή και λιγότερο σε απενεργοποιημένη (open state blocker). Από την αρχή της διαστολικής περιόδου και καθόλη τη διαστολή παρατηρείται ταχεία αποδέσμευση της Ρανολαζίνης από τον υποδοχέα. Για το λόγο αυτό το φάρμακο δρα περισσότερο σε υψηλές συχνότητες, όπως σε κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμό, όπου η διαστολική φάση είναι πολύ μικρή ή απουσιάζει (σωρευτική ανασταλτική δράση στο INa). Η ισχυρή της δράση στην αναστολή του ρεύματος Na^+ σε αρρυθμίες με υψηλές συχνότητες μειώνει δραστικά την ταχύτητα αγωγιμότητας και μπορεί να σταματήσει μηχανισμούς επανεισόδου, οι οποίοι ενδεχομένως να αποτελούν το υπόστρωμα της αρρυθμιογένεσης. Σε αντίθεση με την Ρανολαζίνη, η Αμιωδαρόνη επιδρά κυρίως στην απενεργοποιημένη φάση των διαύλων K^+ και επειδή η διάρκεια της φάσης αυτής (επαναπολωτική περίοδος) βραχύνεται σε μεγάλες συχνότητες, μειώνεται και η αντιαρρυθμική δράση της Αμιωδαρόνης. Για το λόγο αυτό φαίνεται πως ηλεκτροφυσιολογικά τα δύο αυτά φάρμακα μπορούν να συνδυασθούν αποτελεσματικά.

Η Ρανολαζίνη σε κλινικά θεραπευτικές συγκεντρώσεις (2-8 μM) για την πρόληψη σταθερής στηθάγχης δεν έχει σημαντικές αιμοδυναμικές επιπτώσεις ή σημαντικές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες με βάση ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα. Ως αναστολέας του όψιμου ρεύματος Na^+ (INaL) μπορεί να μειώσει την πρόκληση κολπικών ή κοιλιακών αρρυθμιών που πυροδοτούνται από Na^+ ή Ca^{++} εξαρτώμενα μεταδυναμικά κατά την διάρκεια της επαναπόλωσης (έκτακτες συστολές). Το μέγεθος του όψιμου ρεύματος Na^+ εξαρτάται κυρίως από τη μη απενεργοποίηση των εκπολωτικών διαύλων κατά τη φάση 0 του δυναμικού ενέργειας.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση Ρανολαζίνης σε πειραματόζωα δεν παρατηρείται σημαντική αύξηση του κολπικού ή κοιλιακού δυναμικού ενέργειας, επειδή το φάρμακο μπλοκάρει ταυτόχρονα δύο αντίθετα ιοντικά ρεύματα, εκείνων του όψιμου ρεύματος Na^+ (INaL) και του ταχέως ανορθωτικού ρεύματος K^+ (IKr). Η αύξηση της δραστηκής ανερεθίστου περιόδου είναι μεγαλύτερη από την αύξηση της διάρκειας του δυναμικού (μετα-επαναπολωτική ανερέθιστος περίοδος)^{14,32}. Ο υπεύθυνος μηχανισμός της αύξησης της ανερεθίστου περιόδου σε φλεβοκομβικό ρυθμό δεν σχετίζεται με το όψιμο ρεύμα Na^+ , αλλά με την αναστολή του ταχέως (πρώιμου) ρεύματος Na^+ (INa), ως αποτέλεσμα του παγιδευμένου μορίου της Ρανολαζίνης στον υποδοχέα μετά τη σύνδεσή του στη φάση εκπόλωσης (ανοικτή κατάσταση των διαύλων Na^+). Διαμέσου αυτού του μηχανισμού εξηγείται εν μέρει η αντιαρρυθμική δράση της Ρανολαζίνης σε περίοδο φλεβοκομβικού ρυθμού για την πρόληψη επεισοδίων παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής.

Ο μηχανισμός της αύξησης της μετα-επαναπολωτικής ανερεθίστου περιόδου ισχύει μόνο στο κολπικό μυοκάρδιο (κολπο-εκλεκτική δράση). Ένας από τους λόγους είναι το λιγότερο ηλεκτροαρνητικό δυναμικό ηρεμίας των κόλπων από εκείνου των κοιλιών, το οποίο επιτρέπει την παρουσία μερικής ενεργοποιημένης κατάστασης των διαύλων Na^+ πριν την ταχεία απενεργοποίησή τους. Επίσης, η βραχύτερη διαστολική περίοδος μεταξύ δύο διαδοχικών κολπικών δυναμικών συμβάλλει στην σωρευτική επίδραση της Ρανολαζίνης στην αναστολή του ταχέως ρεύματος Na^+ περισσότερο στους κόλπους από ότι στις κοιλίες.

Η Ρανολαζίνη δρα στα πρώτα λεπτά μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (πειραματικά δεδομένα), και έχει μέγιστη δράση σε 4-6 ώρες μετά από του στόματος χορήγηση. Το φάρμακο μπλοκάρει τα όψιμα ρεύματα

Na^+/K^+ σε κόλπους και κοιλίες, ενώ εμφανίζει υψηλή κολπο-εκλεκτικότητα στην αναστολή του ταχέως ρεύματος Na^+ σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις συγκριτικά με τις κοιλίες (IC_{50} κόλπων $<$ IC_{50} κοιλιών). Αποτέλεσμα είναι να μην επηρεάζει την κοιλιακή αγωγιμότητα (αμετάβλητο QRS), ενώ μπορεί να αυξήσει τη διάρκεια του κύματος P ως ένδειξη επιβράδυνσης της κολπικής αγωγιμότητας. Αυτό φαίνεται και από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

Οι μετρήσεις παραμέτρων του καρδιογραφήματος έγιναν μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής σε φλεβοκομβικό ρυθμό, μετά από Αμιωδαρόνη και Αμιωδαρόνη-Ρανολαζίνη. Παρά τον περιορισμό της μελέτης, όσον αφορά την απουσία προ-εγχειρητικών μετρήσεων, οι μεταβολές ΗΚΓ παραμέτρων μετά την προσθήκη της Ρανολαζίνης στο σχήμα ανάταξης της αρρυθμίας, δεν ήταν παθολογικές σε κανέναν από τους ασθενείς. Από τα αποτελέσματα των μετρήσεων φαίνεται επίσης ότι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη δεν είχαν παθολογικές μεταβολές σε βασικές μεταβλητές του καρδιογραφήματος. Ένεκα των επεμβατικών παρεμβάσεων στο χειρουργείο, κυρίως στο τοίχωμα του κολπικού μυοκαρδίου, μικρές μεταβολές σε αντίστοιχες παραμέτρους του ΗΚΓ μπορεί να οφείλονται εν μέρει στον τραυματισμό του μυοκαρδιακού ιστού.

Η ταχύτερη ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής στη μελέτη αυτή μπορεί να αποδοθεί στη συνέργεια των δύο σκευασμάτων σε κοινές ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους³³⁻³⁶, όπως στη μείωση της κολπικής αγωγιμότητας και αύξηση της δραστικής ανερεθίστου περιόδου, διαμέσου των οποίων μπορεί να διακοπεί ο μηχανισμός ανατομικής ή λειτουργικής επενεισόδου. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη, εξ'όσων γνωρίζουμε, που συνδύασε τη Ρανολαζίνη με την Αμιωδαρόνη για την αποκατάσταση φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς με εμμένουσα μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή μετά από bypass των στεφανιαίων. Οι Φραγκάκης και συν.³⁷⁻³⁹ έδειξαν παρόμοια με εμάς αποτελέσματα με τον συνδυασμό Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και προσφάτου ενάρξεως μη-Μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή σε υψηλότερες δόσεις Ρανολαζίνης (1.5 g εφάπαξ) και σε σχετικά μικρό αριθμό ασθενών. Οι περισσότερες κλινικές μελέτες αναφέρονται στην πρόληψη της αρρυθμίας και τους γενεσιουργούς παράγοντες που την προκαλούν.

Η συγχορήγηση Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης δεν μετέβαλλε σημαντικά την αρτηριακή πίεση των ασθενών κατά τη διάρκεια της μαρμαρυγής και δεν προκάλεσε προαρρυθμική δράση. Μετά την ανάταξη δεν παρατηρήθηκε φλεβοκομβική βραδυκαρδία (<50 σφύξεις), ούτε άλλης μορφής δυσανεξία που να σχετίζεται με κάποιο από τα δύο φάρμακα. Η διάρκεια του διορθωμένου ως προς τη συχνότητα διαστήματος επαναπόλωσης QTc ήταν εντός των ανωτέρων φυσιολογικών ορίων και στα δύο φαρμακευτικά σχήματα. Επίσης, το διάστημα Tr-Te⁴⁰, το οποίο αντανακλά κατά προσέγγιση την διασπορά επαναπόλωσης στο κοιλιακό τοίχωμα και επομένως τον κίνδυνο πρόκλησης κοιλιακών αρρυθμιών, ήταν εντός φυσιολογικών τιμών.

Παρά τους περιορισμούς της μελέτης αναφορικά με την απουσία μετρήσεων ΗΚΓ παραμέτρων προεγχειρητικά, αλλά και τη σύγκριση αυτών των παραμέτρων σε ασθενείς που ένεκα του πρωτοκόλλου πήραν περισσότερες ώρες Αμιωδαρόνη (Ομάδα Αμιωδαρόνης), από εκείνους που ανατάχθηκαν πιο γρήγορα και διεκόπει η ενδοφλέβια χορήγηση Αμιωδαρόνης (Ομάδα Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης), μπορεί να δικαιολογηθεί από το γεγονός ότι η Αμιωδαρόνη μόνο μετά από χρόνια χορήγηση μπορεί να μεταβάλλει αυτές τις παραμέτρους. Έτσι, είναι πολύ πιθανό οι όποιες βραχυπρόθεσμες αλλαγές σε μεταβλητές του ΗΚΓ και σε άλλες ηλεκτροφυσιολογικές παραμέτρους, πλην του διαστήματος PR, να οφείλονται κυρίως στη Ρανολαζίνη. Ο λόγος είναι ότι η Αμιωδαρόνη μπορεί να δρα σε κρίσιμα ιοντικά ρεύματα όπως INa, IKr, και ICa, αλλά η δράση της στην οξεία φάση χορήγησης είναι σχετικά ήπια και δεν αναδεικνύει τις αντιαρρυθμικές της ιδιότητες στο κολπικό και κοιλιακό μυοκάρδιο. Η χρόνια per os χορήγηση Αμιωδαρόνης μπορεί να αυξήσει σημαντικά την κολπική επαναπόλωση και να διευκολύνει έτσι τη σωρευτική αντι-INa δράση της Ρανολαζίνης, ενισχύοντας την αντιαρρυθμική της δράση στην πρόληψη παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής³⁴.

Από μία μεγάλη μελέτη σύγκρισης ανασκοπήσεων πριν μία δεκαετία για την πρόληψη και αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής φαίνεται ότι δεν υπήρχε ενιαία φαρμακευτική στρατηγική για την ανάταξή της⁴¹. Είχαν συγκριθεί σχεδόν όλα τα αντιαρρυθμικά σκευάσματα, χωρίς όμως ικανοποιητικά αποτελέσματα και υπήρχαν πολλές παρενέργειες. Παρά τα πρόσφατα ευρήματα, ότι η ανάταξη της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής δεν βελτιώνει την μετεγχειρητική

θνητότητα συγκριτικά με τη θεραπεία ελέγχου της συχνότητας⁴², πρέπει να ληφθεί υπόψη η αρνητική επίδραση της συνέχισης της αρρυθμίας στη δομική και ηλεκτροφυσιολογική αναδιαμόρφωση του κολπικού μυοκαρδίου. Πλέον, υπάρχει η νέα κατηγορία κολπο-εκλεκτικών φαρμάκων, χωρίς προ-αρρυθμική ή μυοκαρδιο-κατασταλτική δράση⁴³, τα οποία φαίνεται να υπόσχονται ταχύτερη και ασφαλή αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με μετεγχειρητική κολπική μαρμαρυγή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή αναδεικνύει για πρώτη φορά την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού συνδυασμού Αμιωδαρόνης-Ρανολαζίνης στη μείωση του χρόνου ανάταξης της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν πρωτο-εμφανισθείσα κολπική μαρμαρυγή, διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και φυσιολογικών διαστάσεων αριστερό κόλπο.

Ο συνδυασμός της Αμιωδαρόνης με τη Ρανολαζίνη δεν οδήγησαν σε παθολογικές μεταβολές βασικών ΗΚΓ παραμέτρων, παρά την σε ορισμένες περιπτώσεις στατιστική τους σημαντικότητα. Ως ήπιος ανταγωνιστής Ca^{++} η Ρανολαζίνη δεν ελάττωσε την αρτηριακή πίεση στις κλινικές δόσεις που χορηγήθηκε. Επίσης, δεν επηρέασε την ηλεκτρική αγωγιμότητα των κοιλιών, αφήνοντας αμετάβλητο το σύμπλεγμα QRS στο καρδιογράφημα μετά την ανάταξη της κολπικής μαρμαρυγής.

Από πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνεται η μικρή δράση της Ρανολαζίνης στην επιμήκυνση του διαστήματος P-Q, ως ένδειξη ότι το φάρμακο δεν επιβραδύνει σημαντικά σε κλινικές δόσεις την αγωγιμότητα στον κολποκοιλιακό κόμβο⁴⁴. Στην παρούσα μελέτη, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, η προσθήκη Ρανολαζίνης στην Αμιωδαρόνη αύξησε περισσότερο τη διάρκεια του κύματος P. Επίσης, οι ασθενείς που πήραν τον συνδυασμό είχαν μετά την ανάταξη ελαφρώς μειωμένη καρδιακή συχνότητα, συγκριτικά με εκείνους της ομάδας που έλαβαν μόνο Αμιωδαρόνη.

Η μελέτη έδειξε ότι η συγχορήγηση Ρανολαζίνης με Αμιωδαρόνη δεν έχει προ-αρρυθμική δράση, δεν επιβράδυνε σημαντικά την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα μετά την ανάταξη της αρρυθμίας, και δεν μείωσε την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής. Αντίθετα, μείωσε σημαντικά το χρόνο ανάταξης της αρρυθμίας σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο με ή χωρίς ιστορικό εμφράγματος, οι οποίοι είναι συνήθως αιμοδυναμικά ασταθείς μετά την επέμβαση και η χρήση συμβατικών αντιαρρυθμικών αντενδείκνυται.

ΣΥΝΟΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η συχνότερη καρδιακή αρρυθμία η οποία μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα ζωής κυρίως σε σχετικά νέους ανθρώπους και να μειώσει το προσδόκιμο επιβίωσης. Η αρρυθμία αυτή μπορεί να εμφανιστεί σε άτομα συνήθως άνω των 50 ετών και έχει συνήθως ως παθογενετικό υπόστρωμα την ισχαιμία του κολπικού μυοκαρδίου στα πλαίσια στεφανιαίας νόσου, τη διάταση ή την ίνωση των κολπικών κοιλοτήτων, την καρδιακή ανεπάρκεια, την αρτηριακή υπέρταση, και τον υπερ- ή υποθυρεοειδισμό. Μπορεί όμως να είναι και ιδιοπαθής, δηλαδή να μη βρίσκεται κάποιο παθολογικό αίτιο που να εξηγεί την εμφάνισή της.

Η θεραπεία της κολπικής μαρμαρυγής είναι επιβεβλημένη και αφορά την ανάταξή της, κυρίως όταν είναι συμπτωματική, και στη συνέχεια την πρόληψη άλλων επεισοδίων. Και στις δύο περιπτώσεις χρησιμοποιούνται αντιαρρυθμικά φάρμακα συνήθως των κατηγοριών I και III. Οι β-αναστολείς και οι ανταγωνιστές ασβεστίου του τύπου των φαινυλαλκυλαμινών (Βεραπαμίλη) και βενζοδιαζεπίνης (Διλτιαζέμη) δεν έχουν ικανοποιητική δράση για την ανάταξη/πρόληψη της κολπικής μαρμαρυγής. Φάρμακα όπως η Αμιωδαρόνη, η προπαφαινόνη, η φλεκαϊνίδη, η ιμπουτιλίδη, και η βερνακαλάνδη μπορούν να ανατάξουν την κολπική μαρμαρυγή.

Η Ρανολαζίνη φαίνεται από πολλές πειραματικές και κλινικές μελέτες να έχει σημαντικές ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες ικανές να ανατάξουν την κολπική μαρμαρυγή προσφάτου ενάρξεως. Ο κύριος μηχανισμός της Ρανολαζίνης είναι η δράση της στους ταχείς διαύλους Na^+ , κυρίως όμως στο κολπικό μυοκάρδιο. Το φάρμακο μπλοκάρει σημαντικά το ρεύμα I_{Na} και επιβραδύνει την κολπική αγωγιμότητα ιδιαίτερα σε υψηλές καρδιακές συχνότητες, όπως κατά την μαρμαρυγή των κόλπων. Το τελευταίο είναι χαρακτηριστικό των open state channel blockers, όπως η Ρανολαζίνη.

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε η Αμιωδαρόνη, ένας inactivated state blocker, μόνη ή σε συγχορήγηση με ρανολαζίνη και αποδείχτηκε ότι ο συνδυασμός της ενδοφλέβιας έγχυσης Αμιωδαρόνης με per os Ρανολαζίνη είχε πολύ καλύτερο αποτέλεσμα στην ανάταξη της μετεγχειρητικής κολπικής μαρμαρυγής απ' ότι η Αμιωδαρόνη μόνη της. Συγκεκριμένα, η προσθήκη Ρανολαζίνης στο σχήμα Αμιωδαρόνης

ελάττωσε σημαντικά το χρόνο ανάταξης της κοιλιακής μαρμαρυγής στο 100% των ασθενών εντός περίπου 12 ωρών. Από τα αποτελέσματα φαίνεται η συνεργική δράση των δύο φαρμάκων, η οποία επιτάχυνε τον τερματισμό της αρρυθμίας. Πιστεύουμε ότι η ενδοφλέβια μορφή της Ρανολαζίνης θα ήταν πολύ αποτελεσματικότερη από την ποσ μορφή στην ταχύτητα ανάταξης της κοιλιακής μαρμαρυγής, χωρίς υποχρεωτικά την συγχορήγηση Αμιωδαρόνης.

SUMMARY

New postoperative atrial fibrillation occurs in a large proportion of patients (25-50%) undergoing aortic-coronary bypass. It may be short-lived or persistent and is associated with increased mortality and thromboembolic events. To date, many pharmaceutical interventions have been tried to prevent or convert it. Antiarrhythmic drugs such as amiodarone, but also β -blockers, statins, aldosterone or angiotensin II antagonists, and antioxidants have been tested as upstream therapy with relatively limited efficacy and clinical application.

Amiodarone is the first choice antiarrhythmic drug to reverse atrial fibrillation. Unfortunately, acute intravenous administration of amiodarone often needs longer time to terminate the arrhythmia. For this reason, we chose to co-administer amiodarone with ranolazine, a new antianginal agent with a stronger atrial-selective Na^+ blocking activity, to study the time and rates of postoperative atrial fibrillation conversion within 36 hours of onset of intravenous infusion.

In a single-center, prospective, randomized, single-blind study, a total of 301 patients were enrolled with newly developed postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. Patients were classified into two groups according to the treatment regimen they took to terminate the arrhythmia, with a 1:1 distribution ratio for the two regimens. Randomization was done with amiodarone (150 patients) and with a combination of amiodarone-ranolazine (151 patients). Primary goals of the study were conversion rates of atrial fibrillation within 24 hours of onset of treatment, but more specifically was the determination of the time to conversion of arrhythmia after starting with either of the treatment protocols. In the amiodarone group, the conversion rate was only about 15% between 20-24 hours, while in the combination group it was 100% for approximately 10-13 hours after beginning with the administration. In particular, recovery of sinus rhythm was reached at 26.85 ± 2.85 hours with amiodarone alone, and at 12.23 ± 1.103 hours with amiodarone plus ranolazine ($P < 0.0001$). A significant increase in P wave duration in surface electrocardiogram after conversion of arrhythmia, in patients receiving the amiodarone-ranolazine combination compared to those receiving only amiodarone, suggests slowing of atrial conduction as a possible mechanism for earlier conversion of atrial fibrillation.

In conclusion, coadministration of amiodarone and ranolazine was superior to amiodarone monotherapy in improving conversion rate and time-to-conversion of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery, in patients with preserved left ventricular ejection fraction and normal-sized left atrium.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cardiac Cellular Electrophysiology. Edited by E. Carmeliet & J. Vereecke. Kluwer Academic Publishers, 2002.

2. Mathematical model of an adult human atrial cell: the role of K⁺ currents in repolarization.

Nygren A, Fiset C, Firek L, Clark JW, Lindblad DS, Clark RB, Giles WR.

Circ Res. **1998** Jan 9-23;82(1):63-81.

3. Functional roles of sodium-calcium exchange in normal and abnormal cardiac rhythm.

Noble D, LeGuennec JY, Winslow R.

Ann N Y Acad Sci. **1996** Apr 15;779:480-8.

4. Differences in rate dependence of transient outward current in rabbit and human atrium.

Fermini B, Wang Z, Duan D, Nattel S.

Am J Physiol. **1992** Dec;263(6 Pt 2):H1747-54.

5. Different K⁺ channels in human atrial cells.

Heidbüchel H¹, Vereecke J, Carmeliet E. Pflugers Arch. 1989;414 Suppl 1:S171-2.

6. Alterations in muscarinic K⁺ channel response to acetylcholine and to G protein-mediated activation in atrial myocytes isolated from failing human hearts.

Koumi S, Arentzen CE, Backer CL, Wasserstrom JA.

Circulation. **1994** Nov;90(5):2213-24.

7. Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels.

Catterall WA.

Physiol Rev. **1992** Oct;72(4 Suppl):S15-48.

8. Late sodium current and its contribution to action potential configuration in guinea pig ventricular myocytes.

Kiyosue T, Arita M.

Circ Res. **1989** Feb;64(2):389-97.

9. Four types of late Na channel current in isolated ventricular myocytes with reference to their contribution to the lastingness of action potential plateau.

Li CZ, Wang XD, Wang HW, Bian YT, Liu YM.

Sheng Li Xue Bao. **1997** Jun;49(3):241-8.

10. Amiodarone blocks inactivated cardiac sodium channels.

Mason JW, Hondeghem LM, Katzung BG.

Pflugers Arch. **1983** Jan;396(1):79-81.

11. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs.

Vaughan Williams EM.

J Clin Pharmacol. **1984** Apr;24(4):129-47.

12. Subgroups of class 1 antiarrhythmic drugs.

Vaughan Williams EM.

Eur Heart J. **1984** Feb;5(2):96-8.

13. Mechanisms of atrial-selective block of Na⁺ channels by ranolazine: I. Experimental analysis of the use-dependent block.

Zygmunt AC, Nesterenko VV, Rajamani S, Hu D, Barajas-Martinez H, Belardinelli L, Antzelevitch C.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. **2011** Oct;301(4):H1606-14.

14. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine.

Antzelevitch C, Burashnikov A, Sicouri S, Belardinelli L.

Heart Rhythm. **2011** Aug;8(8):1281-90.

15. Ranolazine terminates atrial flutter and fibrillation in a canine model.

Bhimani AA, Yasuda T, Sadrpour SA, Khrestian CM, Lee S, Zeng D, Belardinelli L, Waldo AL.

Heart Rhythm. **2014** Sep;11(9):1592-9.

16. Azd7009: a new antiarrhythmic drug with predominant effects on the atria effectively terminates and prevents reinduction of atrial fibrillation and flutter in the sterile pericarditis model.

Goldstein RN, Khrestian C, Carlsson L, Waldo AL.

J Cardiovasc Electrophysiol. 2004 Dec;15(12):1444-50.

17. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine.

Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, Belardinelli L, Antzelevitch C.

Circulation. 2007 Sep 25;116(13):1449-57.

18. Effect of ranolazine in preventing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing coronary revascularization surgery.

Tagarakis GI, Aidonidis I, Daskalopoulou SS, Simopoulos V, Liouras V, Daskalopoulos ME, Parisi C, Papageorgiou K, Skoularigis I, Triposkiadis F, Molyvdas PA, Tsilimingas NB.

Curr Vasc Pharmacol. 2013 Nov;11(6):988-91.

19. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner EJr, Brown M, Rich JB, Quader M, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G, Investigators for the Virginia Cardiac Surgery Quality Initiative. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. Ann Thorac Surg 2014;98:527–533.

20. Saxena A, Dinh DT, Smith JA, Shardey GC, Reid CM, Newcomb AE. Usefulness of postoperative atrial fibrillation as an independent predictor for worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass grafting (multicenter Australian study of 19,497 patients). Am J Cardiol 2012;109:219–225.

21. Gialdini G, Nearing K, Bhave PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. JAMA 2014;312:616–622.

22. Ahlsson A, Bodin L, Fengsrud E, Englund A. Patients with postoperative atrial fibrillation have a doubled cardiovascular mortality. *Scand Cardiovasc J* 2009;43: 330–336.
23. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1353–1359.
24. Mariscalco G, Klersy C, Zanobini M, Banach M, Ferrarese S, Borsani P, Cantore C, Biglioli P, Sala A. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation* 2008;118:1612–1618.
25. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742–748.
26. Phan K, Ha HS, Phan S, Medi C, Thomas SP, Yan TD. New-onset atrial fibrillation following coronary bypass surgery predicts long-term mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:817–824.
27. El-Chami MF, Kilgo P, Thourani V, Lattouf OM, Delurgio DB, Guyton RA, Leon AR, Puskas JD. New-onset atrial fibrillation predicts long-term mortality after coronary artery bypass graft. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1370–1376.
28. Atrial selectivity in Na⁺channel blockade by acute amiodarone. Suzuki T¹, Morishima M, Kato S, Ueda N, Honjo H, Kamiya K. *Cardiovasc Res.* 2013 Apr 1;98(1):136-44.
29. Ranolazine in Cardiac Arrhythmia. Saad M, Mahmoud A, Elgendy IY, Richard Conti C. *Clin Cardiol.* 2016 Mar;39(3):170-8.

30. Novel Use of Ranolazine as an Antiarrhythmic Agent in Atrial Fibrillation.

White CM, Nguyen E.

Ann Pharmacother. 2017 Mar;51(3):245-252.

31. Role of ranolazine in the prevention and treatment of atrial fibrillation: A meta-analysis of randomized clinical trials.

Gong M, Zhang Z, Fragakis N, Korantzopoulos P, Letsas KP, Li G, Yan GX, Liu T.

Heart Rhythm. 2017 Jan;14(1):3-11.

32. Ranolazine-induced postrepolarization refractoriness suppresses induction of atrial flutter and fibrillation in anesthetized rabbits.

Aidonidis I, Doulas K, Hatziefthimiou A, Tagarakis G, Simopoulos V, Rizos I, Tsilimingas N, Molyvdas PA.

J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2013 Jan;18(1):94-101.

33. Synergistic electrophysiologic and antiarrhythmic effects of the combination of ranolazine and chronic amiodarone in canine atria.

Sicouri S, Burashnikov A, Belardinelli L, Antzelevitch C.

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010 Feb;3(1):88-95.

34. Effect of ranolazine on ventricular repolarization in class III antiarrhythmic drug-treated rabbits.

Frommeyer G, Kaiser D, Uphaus T, Kaese S, Osada N, Rajamani S, Belardinelli L, Breithardt G, Eckardt L, Milberg P.

Heart Rhythm. 2012 Dec;9(12):2051-8.

35. Ranolazine enhances the antiarrhythmic activity of amiodarone by accelerating conversion of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery.

Simopoulos V, Tagarakis GI, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Lenos A, Chryssagis K, Skoularigis I, Molyvdas PA, Tsilimingas NB, Aidonidis I.

Angiology. 2014 Apr;65(4):294-7.

36. Ranolazine Added to Amiodarone Facilitates Earlier Conversion of Atrial Fibrillation Compared to Amiodarone-Only Therapy.

Tsanaxidis N, **Aidonidis I**, Hatziefthimiou A, Daskalopoulou SS, Giamouzis G, Triposkiadis F, Skoularigis I.

Pacing Clin Electrophysiol. 2017 Apr;40(4):372-378.

37. Ranolazine as a promising treatment option for atrial fibrillation: electrophysiologic mechanisms, experimental evidence, and clinical implications.

Fragakis N, Koskinas KC, Vassilikos V.

Pacing Clin Electrophysiol. **2014** Oct;37(10):1412-20.

38. Ranolazine enhances the efficacy of amiodarone for conversion of recent-onset atrial fibrillation.

Koskinas KC, Fragakis N, Katritsis D, Skeberis V, Vassilikos V.

Europace. **2014** Jul;16(7):973-9.

39. Comparison of effectiveness of ranolazine plus amiodarone versus amiodarone alone for conversion of recent-onset atrial fibrillation.

Fragakis N, Koskinas KC, Katritsis DG, Pagourelis ED, Zografos T, Geleris P.

Am J Cardiol. 2012 Sep 1;110(5):673-7.

40. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death.

Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, Gunson K, Jui J, Chugh SS.

Circ Arrhythm Electrophysiol. 2011 Aug;4(4):441-7.

41. Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2006;30:852–872.

42. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, Ailawadi G, Kirkwood KA, Perrault LP, Parides MK, Smith RL II, Kern JA, Dussault G, Hackmann AE, Jeffries NO, Miller MA, Taddei-Peters WC, Rose EA, Weisel RD, Williams DL, Mangusan

RF, Argenziano M, Moquete EG, O'Sullivan KL, Pellerin M, Shah KJ, Gammie JS, Mayer ML, Voisine P, Gelijns AC, O'Gara PT, Mack MJ, CTSN. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2016;374:1911–1921.

43. Atrial selectivity of antiarrhythmic drugs.

Ravens U, Poulet C, Wettwer E, Knaut M.

J Physiol. 2013 Sep 1;591(17):4087-97.

44. Combined actions of ivabradine and ranolazine reduce ventricular rate during atrial fibrillation.

Verrier RL, Silva AF, Bonatti R, Batatinha JA, Nearing BD, Liu G, Rajamani S, Zeng D, Belardinelli L.

J Cardiovasc Electrophysiol. 2015 Mar;26(3):329-35.